

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103/30

①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/16

A 61 K 31/395

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 15 146 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 25 15 146

⑫

Aktenzeichen:

P 25 15 146.6

⑬

Anmeldetag:

8. 4. 75

⑭

Offenlegungstag:

21. 10. 76

⑳

Unionspriorität:

㉔

㉕

㉖

⑤④

Bezeichnung:

Carbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

⑦①

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

⑦②

Erfinder:

Linke, Siegfried, Dr.; Sitt, Rüdiger, Dr.; 5600 Wuppertal

Zentralbereich
Patente, Marken
und Lizenzen

Ks/Hg
Ia (Pha)

509 Leverkusen, Bayerwerk

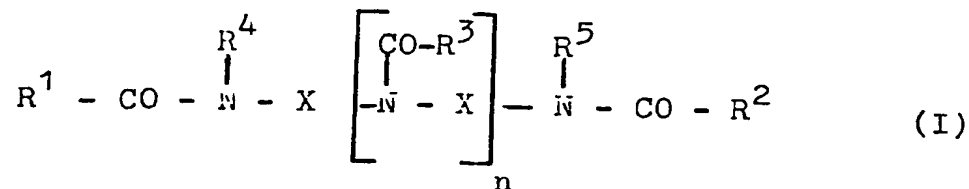
7. April 1975

Carbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäureamide, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Hypolipidämica.

Verbindungen mit einer vergleichbaren Struktur und einem ähnlichen Wirkungsprofil sind bisher nicht bekannt geworden.

Es wurde gefunden, daß die neuen Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I



in welcher
R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und für einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffrest stehen, wobei gegebenenfalls die

Le A 16 307

- 1 -

609843/1193

Kohlenstoffkette durch zweibindige Heteroelemente oder Gruppierungen wie Sauerstoff, Schwefel, Sulfin, Sulfon, Carbonyl, Phenylen unterbrochen ist und gegebenenfalls durch Substituenten wie Halogen, Alkoxy, Acyloxy, Aryl, Aryloxy, Arylmercapto, Aroyl, Alkylmercapto, Alkylsulfin und Alkylsulfon, Acylamino, Aroylamino, Cyano, Alkoxycarbonyl, Aroxycarbonyl oder Aminocarbonyl substituiert ist, wobei der Aminocarbonylrest wiederum gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl substituiert ist,

R^4 und R^5

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder für einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffrest stehen, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls durch Heteroatome oder Gruppierungen wie Sauerstoff, Schwefel, Sulfon, Sulfin, Carbonyl, Phenylen unterbrochen ist und gegebenenfalls durch Substituenten wie Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Acyloxy, Acylamino, Aryl, Aryloxy, Aroyl, Alkylthio, Alkylsulfon und Alkylsulfin, Cyano, Alkoxycarbonyl, Aroxycarbonyl oder Aminocarbonyl substituiert ist, wobei der Aminocarbonylrest wiederum gegebenenfalls durch Alkyl oder Arylreste substituiert ist, oder in welcher

R^4 und R^5

für den Fall, daß $n = 0$ bedeutet, gemeinsam für eine Alkylenkette stehen, die mit den beiden Stickstoffatomen einen heterocyclischen Ring bildet, oder in welcher

R^4 oder R^5

für einen Alkylenrest stehen, der mit dem benachbarten X einen Stickstoff enthaltenden Ring bildet,

Le A 16 307

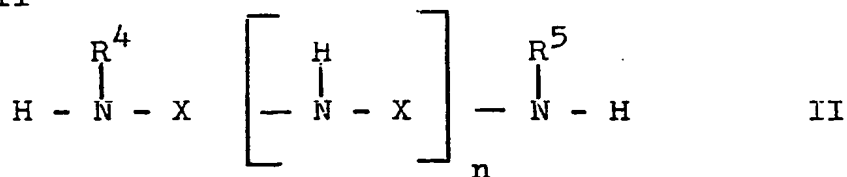
- 2 -

609843/1193

- X für eine geradkettige, verzweigte, cyclische, gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffkette steht, wobei diese Kette gegebenenfalls durch Heteroatome oder Gruppierungen wie Sauerstoff, Schwefel, Sulfin, Sulfon, Arylaza, Alkylaza, Carbonyl oder Phenylen unterbrochen ist und gegebenenfalls durch Substituenten wie Halogen, Alkoxy, Aroxy, Hydroxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Acylamino, Aroxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfin, Alkylsulfon, Arylthio, Aryl oder Aminocarbonyl substituiert ist, wobei der Aminocarbonylrest wiederum gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl substituiert ist, und
- n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 steht, wobei alle unter R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X definierten Arylreste 6 oder 10 C-Atome enthalten und gegebenenfalls substituiert sind,

starke hypolipidämische Eigenschaften aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I erhält, wenn man Amine der allgemeinen Formel II



in welcher R^4 , R^5 und X die oben angegebene Bedeutung haben, mit Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III



in welcher B für die Substituenten R^1 , R^2 und R^3 steht, welche die oben angegebene Bedeutung haben und

A für Hydroxy oder einen die Säuregruppe aktivierenden Rest wie Halogen, Azid, Cyan, Alkoxy, Alkylthio, Acyloxy, Cyanmethyloxy, Aryloxy, Arylthio, Aroyloxy, Succinimido-N-oxy, Phthalimido-N-oxy, wobei die Arylgruppen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können, steht

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern oder wasserentziehenden Mitteln und inerten Lösungsmitteln umgesetzt.

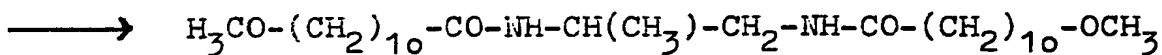
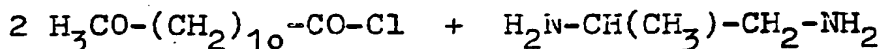
Die Umsetzungen der Carbonsäurederivate mit den Di- und Polyaminen können auch stufenweise ausgeführt werden.

Bei Verbindungen der allgemeinen Formel II, die als Substituenten eine Hydroxy- oder Aminogruppe tragen, kann auch eine nachträgliche Acylierung dieser funktionellen Gruppen erfolgen.

Anstelle der freien Amine können bei der erfindungsgemäßen Umsetzung auch solche Verbindungen eingesetzt werden, aus denen die Amine abgespalten werden.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Carbonsäureamide eine starke hypolipidämische Wirksamkeit. Aus der erfindungsgemäßen Stoffklasse sind bisher keine Verbindungen mit vergleichbarer Wirkung bekannt worden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als neue, weitere Hypolipidämica anzusehen. Sie können auch als Zusatzstoffe bei Nahrungsmitteln verwendet werden und stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Verwendet man 11-Methoxy-undecansäurechlorid und 1,2-Diaminopropan als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



Le A 16 307

- 4 -

5

Die erfindungsgemäß verwendbaren Amine der allgemeinen Formel II sind entweder bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden [S. Patai (Herausgeber), The Chemistry of the Amino Group, Interscience Publishers, London, New York, Sydney 1968; S.R. Sandler, W. Caro, Functional Group Preparations, Vol. I, S. 318, Academic Press, New York and London 1968; W. Schneider, J. Hoyer, W. Ehrenstein, R. Haller, W. Häusel, W. Schneider, K. Lehmann, J.J. Roth, H. Schönenberger, B. Camerino, G.F. Cainelli, M. Ferles in F. Korte Methodicum Chemicum, Bd. 6, S. 449, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974; Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957_7.

Als Beispiele für die erfindungsgemäß verwendbaren Amine der allgemeinen Formel II seien genannt:

1,2-Diaminoäthan
 N-Methyl-1,2-diaminoäthan
 N-Aethyl-1,2-diaminoäthan
 N,N'-Diisopropyl-1,2-diaminoäthan
 N-Methyl-N'-äthyl-1,2-diaminoäthan
 N-Propyl-1,2-diaminoäthan
 N,N'-Bis [2-bromäthyl]-1,2-diaminoäthan
 N,N'-Dipentyl-1,2-diaminoäthan
 N-Octyl-1,2-diaminoäthan
 N,N'-Dihexadecyl-1,2-diaminoäthan
 N-Allyl-1,2-diaminoäthan
 N,N'-Dimethallyl-1,2-diaminoäthan
 Bis[2-aminoäthyl]-amin
 2,2'-Bis-[methylamino]-diäthylamin
 1-Butyl-diäthylentriamin
 1,5-Diamino-3,6-diazaoctan
 1,11-Diamino-3,6,9-triaza-undecan

Methyl-bis-/[2-aminoäthyl]-amin
1.4.7-Tributyl-diäthylentriamin
N,N'-Di-(n-methyl)-propylendiamin
N,N'-Di-(n-butyl)-propylendiamin
3-Amino-1-methylamino-propan
1.3-Bis-methylamino-propan
1.3-Bis-heptylamino-propan
3-Amino-1-dodecylaminopropan
1.9-Diamino-3.7-diazanonan
1.2-Diamino-butan
2-Amino-1-dodecylamino-butan
1.3-Bis-äthylamino-butan
4-Amino-1-(3-brompropylamino)-butan
4-Amino-1-isopentylaminobutan
2.3-Diaminobutan
1.2-Diamino-2-methylpropan
2-Amino-1-methylamino-2-methyl-propan
2-Amino-1-butylamino-2-methylpropan
4-Amino-1-isopropylamino-pentan
1.4-Diamino-pentan
1.2-Diamino-pentan
2.4-Diamino-pentan
1.3-Diamino-2-methyl-butan
1.3-Diamino-2.2-dimethyl-propan
1.6-Diaminohexan
1.6-Bis-propylamino-hexan
1.4-Diamino-2.3-dimethyl-buten-(2)
1.4-Diamino-butin-(2)
1.4-Bis-methylamino-butin-(2)
1.4-Bis-butylamino-butin-(2)
1.2.3-Triaminopropan

Bis-[2-aminoäthyl]-äther
2.3-Diamino-1-methoxy-propan
Bis-[2-aminoäthyl]-sulfoxid
Bis-[2-aminoäthyl]-sulfon
Bis-[2-aminoäthyl]-disulfid [= Cystamin]
2.6-Diaza-spiro-[3.3]heptan
1.4-Diaza-spiro-[4.5]decan
2-Chlor-1.3-diamino-propan
1.3-Diamino-2-hydroxypropan
N,N'-Diäthyl-1.3-butadien-1.4-diamin
1.8-Diamino-2.5-octadien
1.8-Diamino-3.6-octadien
2.3-Diamino-bicyclo[2.2.2]octan
N,N'-Diphenyl-äthylendiamin
N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin
Aethylenglykol-bis-[2-methylaminoäthyl]-äther
2,2'-Bis-methylamino-diäthyläther
1.6-Diamino-cyclohexen-(1)
2.3-Diamino-norbornan
1.3-Diaminopropanon
2.6-Diamino-2.6-dimethyl-heptanon-(4)
3.4-Diamino-adipinsäure
3.4-Diamino-adipinsäurediäthylester
3.4-Diamino-adipinsäure-di-n-butylester
3.4-Diamino-adipinsäurediamid
2.9-Diamino-sebacinsäure
1.2-Diamino-cyclobutan
1.2-Diamino-cyclopentan
1.2-Diamino-cyclohexan
1.3-Diamino-cyclohexan
2-Amino-1-aminomethyl-cyclopentan
1.4-Diaminocyclooctan

3.5-Diamino-1,1-dimethylcyclohexan
1.6-Diamino-cyclodecan
2.3-Diamino-propionsäure
2.3-Diamino-propionsäurenitril
2.3-Diamino-propionsäureamid
2.3-Diamino-propionsäure-methylester
2-Amino-1-methylamino-propionsäureäthylester
1.2-Bis- \square methylamino \square -propionsäure
1.2-Bis- \square methylamino \square -propionsäure-äthylester
2.3-Diamino-buttersäure
2.4-Diamino-buttersäure
2.5-Diamino-valeriansäure (Ornithin)
2.5-Diamino-valeriansäure-methylester
2.6-Diamino-hexansäure (Lysin)
2.6-Diamino-hexansäure-äthylester
6-Amino-2-methylamino-hexansäure
2-Amino-6-methylamino-hexansäure
2.6-Diamino-hexansäure-phenylester
Piperazin
1.3-Diamino-2.2.4.4-tetramethyl-cyclobutan
1.5-Diaza-cyclooctan
2.5-Dimethyl-piperazin
1-Amino-2-anilino-propan
1-Amino-2-anilino-butan
N,N-Bis- \square aminoäthyl \square -anilin
N-Phenyläthylendiamin
4-Aminobenzylamin
1-Phenyl-äthylendiamin
N,N'-Bis- \square 4-chlorphenyl \square -propan-1.3-diamin
N-Benzyl-N'-phenyl-äthylendiamin

Le A 16 307

- 8 -

609843/1193

ORIGINAL INSPECTED

N,N'-Diphenacyl-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-methylmercaptoäthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-methylsulfinyl-äthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-methylsulfonyl-äthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(α -methylbenzyl)-äthylendiamin
 N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin
 1.1.10.10-Tetramethyl-triäthylentetramin
 1.10-Dimethyl-1.10-diphenyl-triäthylentetramin
 2.2.10.10-Tetramethyl-3.9-dioxo-5.8-diaza-undecan
 N,N'-Bis-(2-p-tolyläthyl)-äthylendiamin
 N-Hydroxyäthyl-äthylendiamin
 N-Chloräthyl-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-hydroxyäthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-chloräthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(3-äthoxypropyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(3-methoxyäthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-phenoxyäthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-n-butylmercaptoäthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-n-butylsulfinyläthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-n-butylsulfonyläthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-äthoxycarbonylmethylsulfonyl-äthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-cyanoäthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-phenylmercaptoäthyl)-äthylendiamin

In der Formel II stehen

R^4 und R^5 vorzugsweise, gleich oder verschieden, für Wasserstoff, Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert durch 1 - 3 Substituenten oder für einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 12 C-Atomen, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls durch Heteroatome oder Gruppierungen wie Sauerstoff, Schwefel, Sulfon, Sulfin, Carbonyl, Phenylen unterbrochen ist, und gegebenenfalls durch Substituenten wie Hydroxy, Alkoxy mit 1 - 12 C-Atomen, Halogen wie Fluor, Chlor,

10

Brom, Jod, Acyloxy oder Acylamino mit jeweils 1 - 15 C-Atomen, Aryl, Aryloxy, Aroyl, Alkylthio, Alkylsulfon und Alkylsulfin mit 1 - 12 C-Atomen, Cyano, Alkoxycarbonyl mit 1 - 12 C-Atomen, Aroxycarbonyl, Aminocarbonyl substituiert ist, wobei der Aminocarbonylrest wiederum gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, Phenyl oder Naphthyl substituiert ist,

oder für den Fall, daß $n = 0$ bedeutet, gemeinsam für eine Alkylenkette mit 1 - 4 C-Atomen, die mit den beiden Stickstoffatomen einen Ring bildet,

oder einer der Substituenten von R^4 und R^5 für einen Alkylenrest mit 1 - 5 C-Atomen, der mit dem benachbarten X einen Stickstoff enthaltenden Ring bildet,

X vorzugsweise für eine geradkettige, verzweigte, cyclische, gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 20, insbesondere mit 2 - 15 C-Atomen, wobei diese Kette gegebenenfalls durch Heteroatome oder Gruppierungen wie Sauerstoff, Schwefel, Sulfin, Sulfon, Arylaza, Alkylaza mit 1 - 6 C-Atomen, Carbonyl, Phenylen unterbrochen sein kann und gegebenenfalls durch Substituenten wie Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Alkoxy mit 1 - 6 C-Atomen, Aroxy, Hydroxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl mit 1 - 15 C-Atomen, Acylamino mit 1 - 15 C-Atomen, Aroxycarbonyl, gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen mit 1 - 6 C-Atomen oder durch Aryl substituiertes Aminocarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfin und Alkylsulfon mit je 1 - 6 C-Atomen in der Alkylgruppe, Arylthio, Aryl substituiert ist, wobei die oben genannten Arylgruppen insbesondere Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die ihrerseits durch Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Alkyl, Alkoxy, Acyl oder Alkylmercapto mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Cyano oder Amino substituiert sein können, und

n für eine ganze Zahl von 0 bis 4.

Le A 16 307

- 10 -

Die erfindungsgemäß verwendbaren Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivate sind entweder bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden \square S.R.Sandler, W.Caro, Organic Functional Group Preparations, S. 196, Academic Press, New York and London 1968; S.Patai, Herausgeber, The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters. Interscience Publishers, London, New York, Sydney, Toronto 1969; H.Henecka in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 8, S. 359, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952; M.S.Ansell in S.Patai (Herausgeber), The Chemistry of Acyl Halides, S. 35, Interscience Publishers, London, New York, Sydney, Toronto 1972 ; F.Korte, Methodicum Chemicum, Bd. 8, S. 527 , Georg Thieme Verlag Stuttgart] (im Druck). Als Beispiele für die erfindungsgemäß verwendbaren Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel III seien genannt :

Acetanhydrid
 Trifluoressigsäure
 Chloracetylchlorid
 Propionsäureanhydrid
 3-Chlorpropionylchlorid
 Buttersäureanhydrid
 4-Chlorbuttersäurechlorid
 Pentansäure
 2-Methyl-butansäure
 3-Methyl-butansäurechlorid
 Pivalinsäurechlorid
 Pivaloylazid
 Hexansäurephenylester (Capronsäurephenylester)
 Hexansäureazid
 2-Chlorhexansäuremethylester
 6-Chlorhexansäureäthylester
 6-Bromhexansäureäthylester
 2-Methylpentansäure-(1)
 4-Methylpentansäurechlorid (Isocapronsäurechlorid)

Le A 16 307

- 11 -

609843/1193

3-Methyl-pentansäure-(1)
3,3-Dimethylbutansäure-(1)-chlorid
Diäthylelessigsäurechlorid (2-Äthyl-butansäurechlorid)
Heptansäureanhydrid
2-Methylhexansäure-(1)
4-Methylhexansäure-(1)
2.2-Dimethylpentansäure-(1)
4.4-Dimethylpentansäure-(1)
3.4-Dimethylpentansäurechlorid
Octansäurephenylester (Caprylsäurephenylester)
Octansäurechlorid
2-Methyl-heptansäuremethylester
2-Aethyl-hexansäurechlorid (Dipropylelessigsäurechlorid)
4-Methyl-heptansäure
3-Aethyl-hexansäure
2.2-Diäthyl-butansäurechlorid (Triäthylelessigsäurechlorid)
2-Isopropyl-3-methyl-butansäure (Diisopropylelessigsäure)
2.2.3.3-Tetramethylelessigsäurechlorid
Nonansäure (Pelargonsäure)
2-Methyl-octansäureäthylester
4.5-Dimethyl-heptansäure-(1)
3-Methyl-2-propyl-pentansäure-chlorid
Decansäurechlorid (Caprinsäurechlorid)
2-Methyl-nonansäure
3-Methyl-nonansäure
4-Methyl-nonansäure
2-Butyl-pentansäurechlorid
2.7-Dimethyl-octansäure-(1)
3-Äthyl-6-methyl-heptansäurechlorid
Undecansäure
Undecansäurechlorid
8-Cyclopropyl-nonancarbonsäure

11-Chlorundecansäurechlorid-(1)
10-Bromundecansäure-(1)
11-Bromundecansäure-(1)
10,11-Dibromundecansäure-(1)
11-Jodundecansäure-(1)
3-Methyl-decansäurechlorid
4-Methyl-decansäurechlorid
3,8-Dimethyl-nonansäure-(1)
2-Butyl-3-methyl-hexansäure-(1)
5-Propyl-octansäure-(1)
2.2-Dipropyl-butansäurechlorid-(1) (Tripropylelessigsäurechlorid)
Dodecansäure (Laurinsäure)
Dodecansäure-chlorid
2-Methyl-undecansäure-(1)
9-Cyclopropyl-monansäure-methylester
Tridecansäurechlorid
2-Methyl-dodecansäure
5-Methyl-dodecansäure
2-Pentyl-heptansäurechlorid-(1)
Tetradecansäure (Myristinsäure)
Tetradecansäurechlorid
Tetradecansäure-S-methylester
Tetradecansäure-S-äthylester
2-Aethyldodecansäure-(1)
Crotonsäure
Methacrylsäure
Hexen-2-säurechlorid
4-Methyl-penten-(4)-säure-(1)
4-Methyl-pentansäurechlorid
Hepten-(2)-säurechlorid-(1)
Octen-(2)-säure-(1)-chlorid

Nonen-(8)-säure-(1)-chlorid
Decen-(2)-säure-(1)-chlorid
3-Methyl-nonen-(2)-säure
2-Allyl-heptansäure-(1)
Undecen-(10)-säure-(1)
Undecen-(10)-säurechlorid
Undecen-(2)-säure
2-Allyl-octansäure-(1)
Undecin-(10)-säure-(1)
Undecin-(9)-säure(1)
Undecin-(5)-säure-(1)
2.4-Hexadiensäure-(1)-chlorid (Sorbinsäurechlorid)
4.8-Undecadiensäure-(1)
2.4.6-Octatriensäure-(1)
Cyclohexancarbonsäure
3-Cyclohexyl-propionsäure-methylester
3-Cyclohexen-1-carbonsäure
Zimtsäurechlorid
trans-Zimtsäure-isopentylester
2-Methylzimtsäurechlorid
3-Methylzimtsäure-methylester
Phenylacetylen-carbonsäuremethylester
Phenoxy-thioessigsäure-S-phenylester
Phenoxyessigsäure-p-nitrophenylester
Methoxyessigsäuremethylester
11-Methoxy-undecansäure
6-Butoxy-hexansäure
6-Phenoxy-hexansäure
6-(p-tert.-Butylphenylmercapto)-hexansäure
2-Phenoxy-undecansäure
Phenylmercaptoessigsäurechlorid

Phenylmercaptoessigsäure-äthylester
6-(n-Butylmercapto)-hexansäure
6-(n-Butylsulfin)-hexansäure
6-(n-Butylsulfon)-hexansäure
n-Octylmercaptoessigsäure-äthylester
n-Octylsulfinessigsäure-äthylester
n-Octylsulfonessigsäure-äthylester
11-Cyano-undecansäure
9-Cyano-nonansäure
8-Cyano-octansäure
Diketen
N-Butyl-N-methylglycin
N-Methyl-N-phenylglycin
11-Phenmercapto-undecansäure
11-Acetoxy-undecansäure
6-(p-Tolyl)-hexansäure
4-Tolyl-essigsäurechlorid
Glutarsäure-monomethylester
Glutarsäure-mono-(N-äthyl)-amid
Glutarsäuremono-anilid
Adipinsäure-monoäthylester
Adipinsäure-äthylester-chlorid
Adipinsäure-monoamid
Pimelinsäure-methylesterchlorid
Pimelinsäure-monoamid
Pimelinsäure-äthylesterchlorid
Korksäure-monomethylesterchlorid

In der Formel III steht

B vorzugsweise für die drei Substituenten R^1 , R^2 und R^3 , welche gleich oder verschieden sein können und welche ihrerseits für einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 14 C-Atomen stehen, wobei gegebenenfalls die Kohlenwasserstoffkette durch zweibindige Heteroelemente oder Gruppierungen

wie Sauerstoff, Schwefel, Sulfin, Sulfon, Carbonyl, Phenylen unterbrochen sein kann und gegebenenfalls durch Substituenten wie Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Alkoxy mit 1 - 12 C-Atomen, Acyloxy mit 1 - 12 C-Atomen, Aryl, Aryloxy, Arylmercapto, Aroyl, Alkylmercapto, Alkylsulfin und Alkylsulfon mit je 1 - 6 C-Atomen, Acylamino mit 1 - 15 C-Atomen, Aroylamino, Cyano, Alkoxycarbonyl mit 1 - 6 C-Atomen, Aroxycarbonyl oder Aminocarbonyl, das durch Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, Phenyl oder Naphthyl substituiert sein kann, substituiert ist,

wobei die oben genannten Arylgruppen insbesondere Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die ihrerseits durch Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Alkyl, Alkoxy, Acyl oder Alkylmercapto mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Cyano oder Amino substituiert sein können, und

- A vorzugsweise für Hydroxy oder einen die Säuregruppe aktivierenden Rest wie Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, Azid, Cyan, Alkoxy, Alkylthio, Acyloxy mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Cyanmethyloxy, Aryloxy, Arylthio, Aroyloxy, Succinimido-N-oxy, Phthalimido-N-oxy, wobei die Arylgruppen insbesondere Phenyl oder Naphthyl bedeuten und gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert sein können durch Substituenten aus der Gruppe Halogen, Cyano, Sulfon, Nitro, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylmercapto oder Acyl mit jeweils 1 - 4 C-Atomen.

Als Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel kommen alle Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische in Frage, die bei den durchzuführenden Reaktionen inert sind. Hierzu gehören vorzugsweise Aether wie Diäthyläther, Dioxan, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Ketone wie Dimethylketon, Methyläthylketon, Kohlenwasserstoffe wie Petroläther, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie Chloroform, Methylenchlorid), Toluol, Ester wie Essigsäureäthylester, Propionsäuremethylester, aprotische Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Tetramethylharnstoff, Amine wie Pyridin, Chinolin und für bestimmte Umsetzungen auch Alkohole wie Methanol, Aethanol, Isopropanol, n-Butanol oder auch Wasser.

Als Säurebinder bei der Umsetzung von Säurehalogeniden können alle üblichen Säurebindungsmittel eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise organische Basen wie Triäthylamin, Pyridin, Chinolin, anorganische Basen wie Alkalicarbonat, Alkalihydroxide (vergl. F.Möller in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 11/2, S.10, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958).

Die Dehydratisierung bei der Umsetzung der Amine mit den Carbonsäuren kann durch azetropes Abdestillieren des Wassers oder durch Zugabe eines Dehydratisierungsmittels erfolgen. Als Dehydratisierungsmittel kommen alle üblichen Reagenzien in Frage (vergl. F.Möller in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Bd. VIII, S. 654, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958, S.R.Sandler, W.Caro, Organic-Functional Group Preparation, Vol. I, S. 270, Academic Press, New York and London 1968, U.Kraatz in F.Korte Methodicum Chemicum,

Bd. 6, S. 682, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974). Hierzu gehören vorzugsweise Carbodiimide wie Cyclohexylcarbodiimid, Phosphorverbindungen wie Phosphor(V)-oxid, Phosphor-(III)-chlorid, Phosphoroxichlorid, Triarylphosphit, Triarylphosphin, Hexachlorcyclotriphosphatriazen, und andere Dehydratisierungsmittel wie Dimethylaminoacetylene, Siliziumtetrachlorid.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden und hängen von der angewandten Reaktion ab. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -20°C und 250°C , vorzugsweise bei -10 bis 150°C .

Die Amine der allgemeinen Formel II können auch als Salze etwa als Hydrochloride oder Hydrogensulfate eingesetzt werden. Hier fügt man zum Freisetzen der Amine mindestens die äquivalente Menge einer organischen oder anorganischen Base zu.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch - vorzugsweise die Umsetzungen von freien Carbonsäuren und Carbonsäureestern - bei erhöhtem Druck im Autoklaven ausgeführt werden.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren setzt man in der Regel auf eine Aminogruppe ein Mol Carbonsäure bzw. Carbonsäurederivat ein. Die Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivate können auch in einem Ueberschuß angewandt werden.

Als neue Wirkstoffe seien neben den im Abschnitt Beispiele aufgeführten Verbindungen genannt:

N,N'-Bis- $\sqrt{2}$ -(10-undecenoyl)-aminoäthyl-7-anilin
N,N'-Bis- $\sqrt{2}$ -(2-undecenoyl)-aminoäthyl-7-anilin
N,N'-Bis- $\sqrt{2}$ -(diäthylacetyl)-aminoäthyl-7-anilin
N,N'-Bis-(diäthylacetyl)-1,3-diamino-2-methoxy-propan
N,N'-Bis-(diäthylacetyl)-1,3-diamino-2-phenoxy-propan
N,N'-Bis-(diäthylacetyl)-1,3-diamino-2-cyano-propan
N,N',N''-Tris-(10-undecenoyl)-1,2,3-triamino-propan
N,N',N''-Tris-(decanoyl)-1,2,3-triamino-propan
N,N',N''-Tris-(2-äthyl-hexanoyl)-1,2,3-triamino-propan
N,N'-Bis-(diäthylacetyl)-1,3-diamino-2-(n-butylmercapto)-propan
N,N'-Bis-(diäthylacetyl)-1,3-diamino-2-(n-butylsulfonyl)-propan
1,2-Bis-(10-undecenoylamino)-propionsäure
N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-1-amino-1,1-dimethyl-2-methylamino-äthan
N,N'-Bis-(dodecanoyl)-1-amino-1,1-dimethyl-2-methylamino-äthan
N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-1-amino-1,1-dimethyl-2-(n-pentylamino)-äthan
N,N'-Bis-(dodecanoyl)-1-amino-1,1-dimethyl-2-(n-pentylamino)-äthan
N,N'-Dibenzyl-N,N'-bis-(10-undecenoyl)-äthylendiamin
N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-1-amino-2-aminomethyl-cyclopentan
N,N'-Di-(β -phenoxyäthyl)-N,N'-bis-(decanoyl)-äthylendiamin
N,N'-Di-(β -butylmercaptoäthyl)-N,N'-bis-(decanoyl)-äthylendiamin
N,N'-Di-(β -hydroxyäthyl)-N,N'-bis-(heptanoyl)-äthylendiamin
N,N'-Di-(β -butylsulfinyläthyl)-N,N'-bis-(decanoyl)-äthylendiamin
N,N'-Di-(β -butylsulfonyläthyl)-N,N'-bis-(decanoyl)-äthylendiamin
N-(β -Hydroxy-äthyl)-N,N'-bis-(nonanoyl)-äthylendiamin
N-(β -nonanoyloxy-äthyl)-N,N'-bis-(nonanoyl)-äthylendiamin
N-(β -cyanoäthyl)-N,N'-bis-(nonanoyl)-äthylendiamin

- 19 -

ID: <DE_2515146A1 | >

N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-N,N'-bis-(1-äthoxycarbonyläthyl)-
 äthylendiamin
 N,N'-Bis-(6-äthoxycarbonylhexanoyl)-N,N'-bis-(1-äthoxycarbonyl-
 äthyl)-äthylendiamin
 N,N'-Bis-(undecanoyl)-N,N'-bis-(1-aminocarbonyläthyl)-
 äthylendiamin
 N,N'-Bis-(undecanoyl)-N,N'-bis-(1-anilinocarbonyläthyl)-
 äthylendiamin
 N,N'-Bis-(undecanoyl)-N,N'-bis-(1-diäthylaminocarbonyläthyl)-
 äthylendiamin
 N,N'-Dicyclohexyl-N,N'-bis-(9-undecenoyl)-äthylendiamin
 (cis und trans)
 N,N'-Dicyclohexyl-N,N'-bis-(2-undecenoyl)-äthylendiamin
 N,N'-Dicyclohexyl-N,N'-bis-(8-cyclopropyl-octanoyl)-
 äthylendiamin
 N,N'-Diäthyl-N,N'-bis-(11-acetylaminoundecanoyl)-äthylendiamin
 N,N'-Diäthyl-N,N'-bis-(11-jod-undecanoyl)-äthylendiamin
 N,N'-Diisovaleryl-N,N'-bis-(N-butyryl-4-aminobutyryl)-
 äthylendiamin
 N,N'-Diisovaleryl-N,N'-bis-[(N-benzoyl)-4-aminobutyryl]-
 äthylendiamin
 N,N'-Bis-(2-undecenoyl)-2,5-dimethyl-piperazin
 N,N'-Bis-(9-undecenoyl)-2,5-dimethyl-piperazin (cis und trans)
 N,N'-Bis-(N-valeryl-2-aminopropionyl)-2,5-dimethyl-piperazin
 N,N'-Bis-(4-phenyloxy-valeryl)-piperazin
 N,N'-Bis-(N-hexanoyl-N-phenyl-aminoacetyl)-piperazin
 N,N'-Bis-(N-hexanoyl-N-methyl-aminoacetyl)-piperazin
 N,N'-Bis-(n-octyloxy-acetyl)-piperazin
 N,N'-Bis-(2-undecenoyl)-propylendiamin
 N,N'-Bis-(9-undecenoyl)-propylendiamin (cis und trans)
 N,N'-Bis-(n-octyloxy-acetyl)-propylendiamin
 N,N'-Bis-(decanoyl)-L-lysin-anilid
 N,N'-Bis-(decanoyl)-L-lysin-(di-n-propyl)-amid

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze enthalten oder die aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen bestehen sowie Verfahren zu Herstellung dieser Zubereitungen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder $1/2$, $1/3$ oder $1/4$ einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten,

wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum- Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylenglykole oder Gemische der unter (a) - (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthalten. Den Ueberzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyäthylenglykole, Fette z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C_{14} -Alkohol mit C_{16} -Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische

und pflanzliche Fette, Wachse, Parafine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyäthylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Isopropylalkohol, Äthylcarbonat, Äthylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel z.B. äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und -sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummethanhydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Le A 16 307

- 23 -

609843/1193

24

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel z.B. Sacharin enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen sowie die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Erkrankungen.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal, vorzugsweise oral appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in

Le A 16 307

- 24 -

609843/1193

der Veterinär-Medizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stdn., verteilt auf 1 bis 6 Verabreichungen, und zwar vor oder/und während oder/und nach der Mahlzeit. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der o.g. Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die o. angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann auf Grund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe führen zu einer geringeren alimentären Hyperlipämie nach fetthaltiger Nahrung und gleichzeitiger Hemmung der Cholesterinabsorption bei Tier und Mensch, so daß sie zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen (z.B. Hyperlipoproteinämien, Adipositas) verwendet werden können.

Die hypolipidämische Wirksamkeit wird in Tab. 1 an Beispielen von Verbindungen demonstriert, die im Abschnitt Beispiele aufgeführt sind.

Der Wirkungsnachweis wird durch folgende Versuchsanordnung an Ratten erbracht:

Zur Erzeugung einer alimentären Hyperlipämie nach Applikation von Fetten erhält eine Gruppe von 5 bis 10 Ratten 2,5 ml/kg Olivenöl p. o. Jeweils 5 bis 10 andere Ratten erhalten zusätzlich 90 Minuten vor und gleichzeitig mit der Fettapplikation die Wirksubstanz in der in der Tabelle aufgeführten Dosierung als Suspension in Traganthschleim mit der Schlundsonde verabreicht. Eine weitere Kontrollgruppe von 5 bis 10 Ratten erhält nur Traganthschleim appliziert.

2 Stunden nach der Applikation von Olivenöl werden die Konzentrationen der Serumtriglyceride in allen drei Gruppen von Ratten nach einer Modifikation der Methode von Eggstein und Kreutz [M. Eggstein und F.H. Kreutz, Klin.Wschr. 44, 262 (1966)] mit einer Biochemica-Test-Kombination der Fa. Boehringer, Mannheim, bestimmt. 2 Stunden nach der Fettapplikation zeigten die nur mit Olivenöl behandelten Ratten gegenüber den Ratten ohne Fettapplikation einen deutlichen Anstieg der Serumtriglyceride. Mit diesem Anstieg, der gleich 100 % gesetzt wurde, wurden die Serumtriglyceridanstiege der mit Wirksubstanzen und Olivenöl behandelten Tiere verglichen und entsprechend prozentual ausgedrückt.

T a b e l l e 1

Substanz	Bei- spiel Nr.	Dosis (mg/kg) 2 x appli- ziert	Anstieg der Serumtri- glyceride in %; (Olivenöl- kontrollen = 100 %)	P
N,N'-Bis-(dodecano- yl)-N,N'-dimethyl- äthylendiamin	85	30	37,7	<0,001
N,N'-Bis-(10-un- decenoyl)-N,N'-di- methyl-äthylendiamin	91	10 30	55,9 30,9	<0,001 <0,001
N,N'-Bis-(4-methyl- 2-tridecenoyl)-N,N'- dimethyl-äthylen- diamin	92	10 30	73,1 57,9	<0,05 <0,02
N,N'-Bis-(10-undece- noyl)-N-benzyl-tri- methyldiamin	75	30	52,2	<0,005
N,N'-Bis-(10-undece- noyl)-N-4-(chlorphenyl)- äthylendiamin	69	30	56,0	<0,01
N,N'-Bis-(10-undece- noyl)-2,6-dimethyl- piperazin	143	30	29,1	<0,02
N,N'-Bis-(10-undece- noyl)-N-(2-äthyl- butyl)-äthylendiamin	64	30	51,6	<0,005
N,N'-Bis-(10.11-di- bromo-undecanoyl)- N,N'-dimethyl- äthylen-diamin	96	10 30	61,2 30,2	<0,005 <0,001

Le A 16 307

- 27 -

609843/1193

T a b e l l e 1 (Fortsetzung)

Substanz	Bei- spiel Nr.	Dosis (mg/kg) 2 x appli- ziert	Anstieg der Serumtri- glyceride in %; (Olivenöl- kontrolle = 100 %)	P
N-Isovaleryl-N,N'- bis-(10-undecenoyl)- äthylendiamin	62	10 30	22,4 9,0	<0,001 <0,005
N-(3-Phenoxypropyl)- N,N'-bis-(10-undee- noyl)-trimethylen- diamin	77	10 30	31,6 9,0	<0,001 <0,001
N-Benzyl-N,N'-bis- (10-undecenoyl)-tri- methyldiamin	75	10 30	36,5 8,5	<0,001 <0,001
N,N'-Bis-(10-undee- noyl)-propylen- diamin	13	10 30	28,5 16,8	<0,001 <0,001
N-(2-Norbornylmethyl)- N,N'-bis-(10-undee- noyl)-äthylendiamin	65	30	39,1	<0,01
N,N',N''-Trimethyl- N,N''-bis-(10-undee- noyl)-diäthylen- triamin	112	10 30	31,6 33,2	<0,01 <0,02
N,N'-Diphenyl-N,N'- bis-(10-undecenoyl)- äthylendiamin	139	10 30	53,4 52,0	<0,01 <0,01
N,N'-Bis-(1-äthoxy- carbonyläthyl)-N,N'- bis-(10-undecenoyl)- trimethyldiamin	150	10	57,1	<0,05

Le A 16 307

- 28 -

609843/1193

29

T a b e l l e 1 (Fortsetzung)

Substanz	Bei- spiel Nr.	Dosis (mg/kg) 2 x appli- ziert	Anstieg der Serumtri- glyceride in %; (Olivenöl- kontrolle = 100 %)	P
N,N'-Di-(n-butyl)-N,N'-119 bis-(10-undecenoyl)- äthylendiamin		10	61,4	<0,025
N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-2-aminomethyl- pyrrolidin	160	10	24,6	<0,001
N,N'-Diisovaleryl- N,N'-bis-(undecanoyl)- äthylendiamin	127	10	51,4	<0,001
N,N'-Di-(n-butyl)-N,N'-118 bis-(dodecanoyl)- äthylendiamin		10	43,8	<0,05
N,N'-Diisovaleryl- N,N'-bis-(decanoyl)- äthylendiamin	126	10	35,0	<0,001
N,N'-Dicyclohexyl- N,N'-bis-(10-undecenoyl)-äthylen- diamin	130	10	22,2	<0,001
N,N'-Di-(n-butoxy- propyl)-N,N'-bis- (10-undecenoyl)- äthylendiamin	145	10	38,1	<0,02

T a b e l l e 1 (Fortsetzung)

Substanz	Bei- spiel Nr.	Dosis (mg/kg) 2 x appli- ziert	Anstieg*) der serumtrigly- ceride in %; (Olivenöl- kontrolle = 100 %)	P
N,N'-Diallyl-N,N'- bis-(10-undecenoyl)- äthylendiamin	138	10	43,8	< 0,02
N,N'-Bis-(decenoyl)- 1,3-diamino-2- hydroxy-propan	44	10	45,1	< 0,02
N,N'-Bis-(10-undece- noyl)-2-aminomethyl- hexamethylendiamin	162	10	35,6	< 0,005
N,N'-Bis-(10-undece- noyl)-2-methylamino- methyl-piperidin	163	10	38,1	< 0,001
N,N'-Dissolvaleryl- N,N'-bis-(10-unde- cenoyl)-äthylendi- amin	129	10	56,2	< 0,01
N,N'-Bis-(10-undece- noyl)-N,N'-didodecyl- äthylidiamin		10	61,8	< 0,005
N,N'-Bis-(2-äthylhe- xanoyl)-2-aminomethyl- hexamethylen-diamin	167	10	63,3	< 0,005
N,N'-Di-tert.-butyl- N,N'-bis-(6-äthoxycar- bonyl-hexanoyl)-äthylen- diamin	122	10	60,3	< 0,005

*) verminderter Anstieg (unbehandelte Kontrolle = 100 %)

Le A 16 307

- 30 -

609843/1193

T a b e l l e 1 (Fortsetzung)

Substanz	Bei- spiel Nr.	Dosis (mg/kg) 2 x appli- ziert	Anstieg*) der serumtrigyl- ceride in %; (Olivenöl- kontrolle = 100 %)	P
Diäthylelessigsäure -N,N'-bis-(1,3- diäthylacetamino) -2-propylester	157	10	46,4	< 0,005
N,N'-Bis-(β -dodeca- noyloxyäthyl)-N,N'- bis-(dodecanoyl)- äthylendiamin	158	10	43,4	< 0,005
N,N'-Bis-(diäthyl- acetyl)-1,3-diami- no-propan-2-ol	52	10	72,7	< 0,05
N,N'-Bis-(decanoyl)- 2-aminomethyl-pipe- ridin	165	10	53,9	< 0,005
N,N'-Bis-(10-unde- cenoyl)-2-aminome- thyl-piperidin	161	10	57,4	< 0,005
N,N'-Bis-(dodecanoyl)- -N,N'-bis-(1-äthoxy- carbonyläthyl)-tri- methylen-diamin	151	10	70,8	< 0,05
N,N'-Bis-(decanoyl)- -N,N'-bis-(1-hydro- xycarbonyläthyl)-tri- methylen-diamin	152	10	67,8	< 0,05
N,N'-Bis-(dodecano- yl-N-(β -dodecanoyloxy- äthyl)-äthylendiamin	156	10	38,2	< 0,005

T a b e l l e 1 (Fortsetzung)

Substanz	Bei- spiel Nr.	Dosis (mg/kg) 2 x appli- ziert	Anstieg*) der serumtrigly- ceride in %; (Olivenöl- kontrolle = 100 %)	P
N,N'-Diäthyl-N,N'- -bis-(10-undecenoyl) -äthylen-diamin	115	10	38,2	< 0,005
N,N'-Diäthyl-N,N'- bis-(dodecanoyl)- äthylendiamin	114	10	24,1	< 0,001
N,N'-Diäthyl-N,N'- -bis-(decanoyl)- äthyldiamin	116	10	30,1	< 0,001
N,N'-Bis-(decanoyl) -l-ornithin-methyl- ester	45	10	44,3	< 0,02
N,N'-Bis-(10-undee- cenoyl)-isobutylen- 1,2-diamin	12	10	27,1	< 0,001
N,N'-Dimethyl-N,N'-bis -(decanoyl)-äthylendi- amin	83	10	42,4	< 0,005
N,N'-Dimethyl-N,N'-bis -(undecanoyl)-äthylen- diamin	84	10	63,1	< 0,05
N-(2-Chlorphenyl)-N,N' -(10-undecenoyl)-äthylen- diamin	70	10	59,4	< 0,005

Le A 16 307

- 32 -

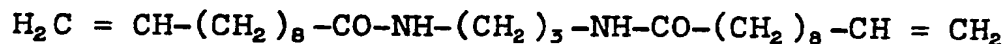
609843/1193

T a b e l l e 1 (Fortsetzung)

Substanz	Bei- spiel Nr.	Dosis (mg/kg) 2 x appli- ziert	Anstieg*) der serumtriglyce- ride in %; (Olivenöl- kontrolle = 100 %)	P
N-(p-Tolyl)-N,N'- bis-(10-undee- noyl)-äthylendi- amin	72	10	59,4	< 0,05
N,N'-Diäthyl-N,N'-	113	10	40,4	< 0,001

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen den Anstieg der Serumtriglyceridkonzentration deutlich vermindern.

Die genannten Verbindungen zeichnen sich durch eine sehr geringe Toxizität aus: Die LD₅₀ liegt bei einmaliger oraler Applikation an der Maus über 2000 mg/kg.

Beispiel 1 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-trimethylendiamin

Die Lösung von 3,7 g (0.05 Mol) 1.3-Diaminopropan, 11,1 g (0.11 Mol) Triäthylamin und 200 ml abs. Tetrahydrofuran wurde auf 5°C gekühlt. Unter Rühren und Eiskühlung tropfte man 22,3 g (0.11 Mol) Undecylensäurechlorid in 30 ml abs. THF zu, ließ auf Zimmertemperatur kommen und rührte noch 2 Stdn. bei 60°C. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, das Festprodukt wurde abgesaugt und aus Aethanol/Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute : 17,2 g (84%), Schmp. : 112-113°C.

Analyse : C₂₅ H₄₆ N₂ O₂ (406.5)

Ber. C 73.9 H 11.4 N 6.9 O 7.8

Gef. C 73.5 H 11.0 N 6.8 O 7.5

Beispiel 2 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-tetramethylendiamin

Wurde aus 4,4 g (0.05 Mol) 1.4-Diaminobutan, 11,1 g (0.11 Mol) Triäthylamin und 22,3 g (0.11 Mol) Undecylensäurechlorid in

Le A 16 307

- 35 -

609843/1193

abs. Tetrahydrofuran nach der in Beispiel 1 angegebenen
Vorschrift hergestellt.

Ausbeute : 17,2 g (82%), Schmp. : 139-140°C (Acetonitril).

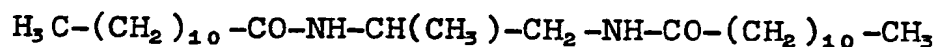
Analyse : $C_{26} H_{48} N_2 O_2$ (420.5)

Ber. C 74.3 H 11.5 N 6.6

Gef. C 74.0 H 11.7 N 6.8

Beispiel 3 :

N,N'-Bis-(dodecanoyl)-propylendiamin



Zu der Lösung von 3,7 g (0.05 Mol) Propylendiamin, 11,2 g
(0.11 Mol) Triäthylamin und 100 ml abs. Tetrahydrofuran
tropfte man unter Eiskühlung 24,1 g (0.11 Mol) Dodecanoyl-
chlorid. Es wurde über Nacht nachgerührt und danach noch
zwei Stdn. auf 60° erwärmt. Nach Abkühlen versetzte man mit
Wasser, saugte das ausgefallene Produkt ab und kristallisierte
zweimal aus Essigester um.

Ausbeute: 14,1 g (64,4 %), Schmp. 119-120°.

Analyse: $C_{27}H_{54}N_2O_2$ (438,7)

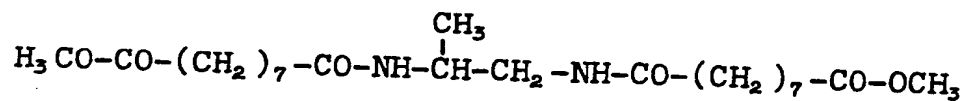
Ber. C 73.9 H 12.3 N 6.38

Gef. C 73.6 H 12.0 N 6.2

Le A 16 307

- 36 -

609843/1193

Beispiel 4 :N,N'-Bis-(8-methoxycarbonyl-octanoyl)-propylendiamin

Wurde analog Beispiel 3 unter Verwendung von 3,7 g (0.05 Mol) Propylendiamin, 11,2 g (0.11 Mol) Triäthylamin in abs. Tetrahydrofuran mit 24,2 g (0.11 Mol) 8-Chlorformyl-octansäuremethylester hergestellt.

Ausbeute : 9,6g (43,4%) , Schmp. 104-106°

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ (442,6)

Ber. C 62.5 H 9.5 N 6.3

Gef. C 62.7 H 9.2 N 6.3

Beispiele 5 - 11 : (Tabelle 2)

Zu einer gerührten Lösung von 0,1 Mol der in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Carbonsäure in 150 ml abs. Dimethylformamid fügte man 10,1g (0.1 Mol) Triäthylamin, kühlte auf -10° und tropfte bei dieser Temperatur unter Rühren 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester zu. Man rührte noch 30 min. bei -10° und tropfte dann 3,7 g (0.05 Mol) Propylendiamin in 50 ml abs. Dimethylformamid zu. Ueber Nacht ließ man auf Zimmertemperatur kommen, rührte noch 2 Stdn. bei 60° und kühlte ab. Die Reaktionsmischung wurde in 500 ml Wasser gegossen, das Festprodukt abgesaugt und umkristallisiert.


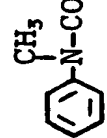
Le A 16 307

- 37 -

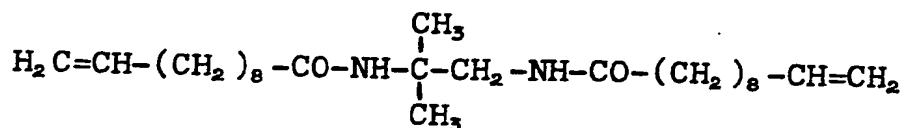
609843/1193

T a b e l l e 2: Umsetzung von Carbonsäuren mit Propylendiamin



Bei- spiel	Carbonsäure (B-COOH)	Ausbeute	Schmp. (umkryst.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
5	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	28 %	83-84° (Ligroin)	$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (446,8)	Ber. C 61.5 H 10.4 N 6.27 S 14.4 Gef. C 61.5 H 10.4 N 6.5 S 14.4
6	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	30,5%	120° (Ligroin)	$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (478,8)	Ber. C 57.7 H 9.68 N 5.85 S 13.4 Gef. C 58.0 H 9.4 N 6.0 S 13.1
7	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	32 %	140° (Methanol)	$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (510,8)	Ber. C 54.1 H 9.09 N 5.48 S 12.6 Gef. C 54.1 H 9.4 N 5.6 S 12.7
8	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	28,2%	105-110° (Essigester)	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ (357,4)	Ber. C 57.0 H 8.4 N 7.8 Gef. C 56.8 H 8.5 N 8.0
9		40,4%	188° (Äthanol)	$\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4$ (592,7)	Ber. C 70.9 H 8.8 N 9.4 Gef. C 70.8 H 8.6 N 9.1
10		19,6%	140° (Acetonitril)	$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ (480,6)	Ber. C 67.5 H 7.6 N 11.65 Gef. C 67.3 H 7.6 N 11.4
11	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	32,3%	169-172° (Wasser)	$\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ (412,6)	Ber. C 61.1 H 9.8 N 13.6 Gef. C 61.0 H 10.1 N 13.5

2515146

Beispiel 12 :1,1-Dimethyl-N,N'-bis-(10-undecenoyl)-äthylendiamin

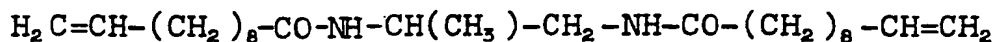
18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure wurden in ca. 200 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zufügen von 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin kühlte man auf -10°C ab und tropfte 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester zu. Nach einstündigem Nachrühren wurden 8,0 g (0.05 Mol) 1,1-Dimethyläthylendiamin in 30 ml abs. Tetrahydrofuran bei -10°C zugetropft. Man ließ über Nacht auf Zimmertemperatur kommen und goß in 500 ml Wasser. Aufgearbeitet wurde die Reaktionsmischung durch Extrahieren mit Chloroform, Waschen der Chloroformlösung mit Wasser und Abziehen des Lösungsmittels. Nach Chromatographieren über Aluminiumoxid (neutral) und Eluieren mit Petroläther wurde aus Petroläther (Sdp. $60-100^\circ$) umkristallisiert.

Ausbeute: 9,5 g (45,3 %), Schmp. $44-45^\circ$.

Analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ (420,5)

Ber.: C 74.4 H 11.5 N 6.6

Gef.: C 74.7 H 11.4 N 6.5

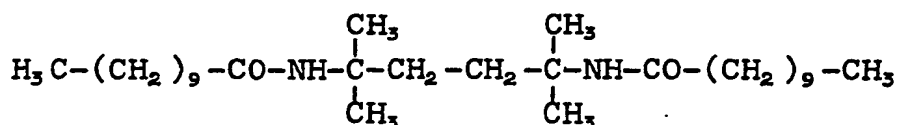
Beispiel 13 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-propylendiamin

Wurde analog Beispiel 12 aus 18,4 g (0.1 Mol) Undecylen-säure, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester und 3,7 g (0.05 Mol) 1,2-Diaminopropan synthetisiert.

Ausbeute: 17,0 g (84 %), Schmp. 105-106° (Acetonitril).

Ausbeute: $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$ (406,5)

Ber.	C 73.9	H 11.4	N 6.8
Gef.	C 73.9	H 11.1	N 6.4

Beispiel 14 :2,5-Dimethyl-N,N'-bis-(undecanoyl)-2,5-diaminohexan

Zu 7,2 g (0.05 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-diaminohexan und 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 150 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man unter Eiskühlung 18,6 g (0.1 Mol) Undecansäurechlorid. Man ließ auf Zimmertemperatur kommen, erwärmte noch 1 Stde. bei 40°, kühlte ab und goß in

Le A 16 307

- 40 -

609843/1193

500 ml Eiswasser. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 20g (42 %) , Schmp. 113-115°

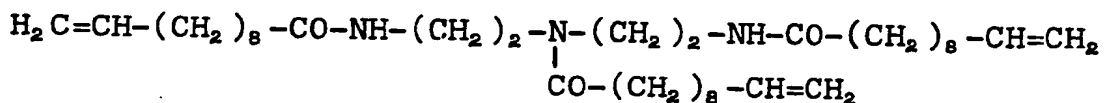
Analyse: $C_{30}H_{60}N_2O_2$ (480,8)

Ber. C 75.1 H 12.6 N 5.84

Gef. C 75.2 H 12.7 N 5.4

Beispiel 15 :

N,N',N''-Tris-(10-undecenoyl)-diäthylentriamin



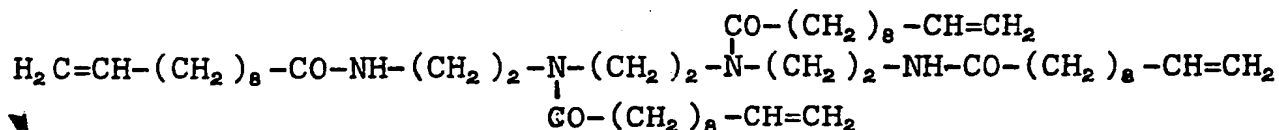
Wurde analog Beispiel 14 aus 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure, 10,2 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester und 3,3 g (0.33 Mol) Diäthylentriamin in Tetrahydrofuran synthetisiert.

Ausbeute: 11,0 g (55,7 %), Schmp. 70-73° (Acetonitril).

Analyse: $C_{37}H_{67}N_3O_3$ (601,9)

Ber. C 73.8 H 11.2 N 7.0 O 8.0

Gef. C 74.1 H 10.8 N 6.6 O 7.9

Beispiel 16 :N,N',N'',N'''-Tetra-(10-undecenoyl)-triäthylentetramin

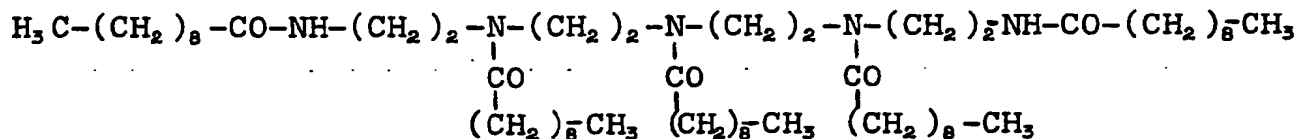
Zu 4,3 g (0.03 Mol) Triäthylendiamin und 13,1 g (0.13 Mol) Triäthylamin in 200 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren und Eiskühlung 26,2 g (0.13 Mol) Undecylen-säurechlorid. Nach Stehen über Nacht goß man in Wasser, saugte ab und kristallisierte aus Alkohol und aus Acetonitril um.

Ausbeute: 11,0 g (45,3 %), Schmp. 136-137°.

Analyse: $\text{C}_{50}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_4$ (811,2)

Ber. C 74,0 H 11.2 N 6.9

Gef. C 74.5 H 11.1 N 6.5

Beispiel 17 :N,N',N'',N''',N''''-Pentadecanoyl-tetraäthylenpentamin

Le A 16 307

- 42 -

609843/1193

3,8 g (0.2 Mol) Tetraäthylenpentamin und 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin wurden in 200 ml abs. Tetrahydrofuren gelöst. Unter Eiskühlen und Rühren tropfte man 19,0 g (0.1 Mol) Caprinsäurechlorid zu. Nach Rühren über Nacht und Gießen in Wasser wurde mit Aether extrahiert, die Aetherlösung mit Wasser gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Abziehen zur Trockne wurde aus Acetonitril und aus Methanol umkristallisiert.

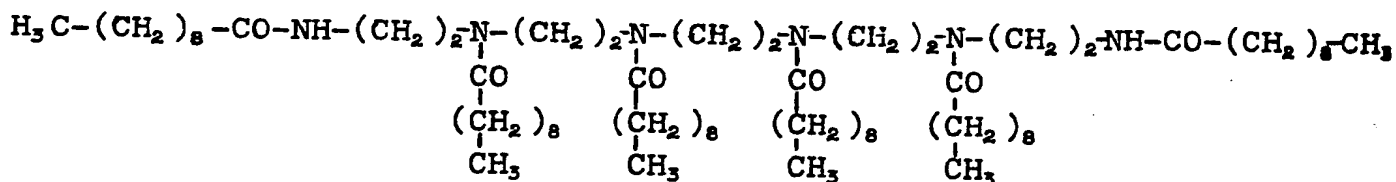
Ausbeute: 10,5 g (54,7%) , Schmp. 113-115°

Analyse: $\text{C}_{58}\text{H}_{113}\text{N}_5\text{O}_5$ (961,7)

Ber.	C 72.6	H 11.7	N 7.25
Gef.	C 72.2	H 11.8	N 7.5

Beispiel 18 :

$\text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}''', \text{N}'''' , \text{N}'''''$ -Hexadecanoyl-pentaäthylenhexamin



Man gab zu 200 ml abs. Tetrahydrofuran 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin und 3,7 g (0.016 Mol) Pentaäthylenhexamin und tropfte unter Rühren und Eiskühlung 19,0 g (0.1 Mol) Decansäurechlorid zu. Nach Stehen über Nacht goß man in 500 ml Wasser, extrahierte mit Aether, wusch die Aetherlösung mit Wasser und trocknete sie (Na_2SO_4). Nach Abziehen des Aethers wurde aus Essigester umkristallisiert.

Le A 16 3o7

- 43 -

609843/1193

44

Ausbeute: 8,5g (45,8%) , Schmp. 137-138°

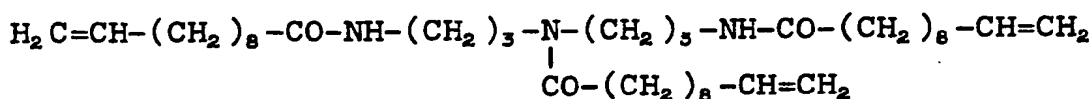
Analyse: $C_{70}H_{136}N_6O_6$ (1157,9)

Ber. N 7.3

Gef. N 7.4

Beispiel 19 :

N,N',N''-Tris-(10-undecenoyl)-bis-(3-aminopropyl)-amin



Die Synthese erfolgte analog Beispiel 14 unter Verwendung von 20,2 g (0.1 Mol) Undecylensäurechlorid und 3,6 g (0.03 Mol) 3,3'-Diaminodipropylamin, 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 150 ml abs. Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 16,0 g (84,7 %), Schmp. 64-65° (2 x aus Ligroin umkristallisiert).

Analyse: $C_{39}H_{71}N_3O_3$ (629,9)

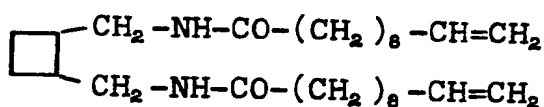
Ber. C 74.5 H 11.3 N 6.6 O 7.6

Gef. C 74.1 H 11.4 N 6.4 O 7.5

Le A 16 307

- 44 -

609843/1193

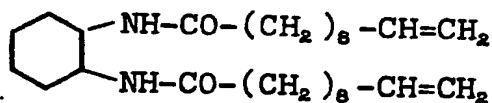
Beispiel 20 :1,2-Bis-(10-undecenoylaminomethyl)-cyclobutan

Wurde analog Beispiel 12, ausgehend von 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure, 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester und 5,7g (0,05 Mol) 1,2-Bis-(aminomethyl)-cyclobutan in abs. Tetrahydrofuran hergestellt.
Ausbeute: 14,4 g (65 %), Schmp. 74-77°.

Analyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$ (446,7)

Ber. C 75.4 H 11.3 N 6.2

Gef. C 75.8 H 11.6 N 6.0

Beispiel 21 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-cyclohexan-1,2-diamin (cis/trans Gemisch)

Konnte analog Beispiel 12 unter Verwendung von 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester und 4,7 g (0.55 Mol) 1,2-Diamino-cyclohexan (cis/trans-Gemisch) in abs. Tetrahydrofuran synthetisiert werden.

Ausbeute: 10,3 g (46,3 %), Schmp. 139-140° (Acetonitril).

Analyse: $C_{28}H_{50}N_2O_2$ (446,6)

Ber. C 75.4 H 11.2 N 6.2 O 7.1

Gef. C 75.2 H 11.6 N 6.2 O 7.4

Beispiel 22 :

N,N'-Bis-(10-undecenoylaminomethyl)-cyclohexan



Wurde nach der bei Beispiel 12 gegebenen Vorschrift unter Verwenden von 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester in 150 ml abs. Tetrahydrofuran mit 7 g (0.05 Mol) 4,4'-Bis-(aminomethyl)-cyclohexan hergestellt. Ausbeute: 8,6 g (36,2 %), Schmp. 174-175° (aus Acetonitril/Alkohol 2:1 und aus Methanol umkristallisiert).

Analyse: $C_{30}H_{54}N_2O_2$ (474,7)

Ber. N 5.9 O 6.7

Gef. N 6.0 O 6.9

Beispiele 23 - 39 : (Tabelle 3)

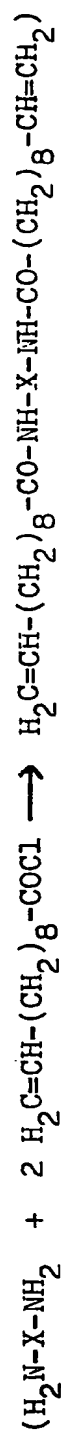
Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte analog der Vorschrift des Beispiels 1, ausgehend von 0,05 Mol Diamin und 11,1 g (0.11 Mol) Triäthylamin in 150 ml abs. Tetrahydrofuran durch Umsetzen mit 22,3 g (0.11 Mol) Undecylensäurechlorid.

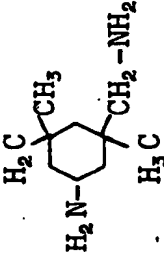
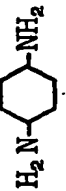



Le A 16 307

- 47 -

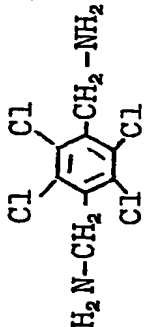
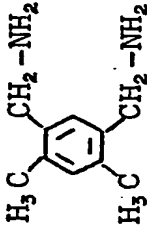
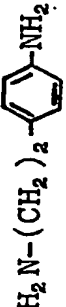
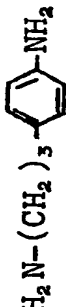
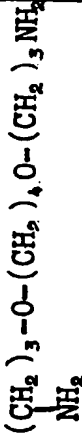
609843/1193

T a b e l l e 3: Umsetzung von Diaminen mit Undecylensäurechlorid



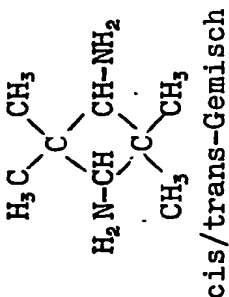

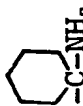
Bei- spiel	Diamin ($H_2N-X-NH_2$)	Ausbeute	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
23		15,0 g (60 %)	78-80° (Ligroin)	$C_{32}H_{58}N_2O_2$ (502,7)	Ber. C 76.5 H 11.7 N 5.5 O 6.3 Gef. C 76.6 H 11.5 N 5.3 O 6.2
24		16,0 g (71,7%)	240-242° (Aethanol)	$C_{28}H_{50}N_2O_2$ (446,6)	Ber. C 75.4 H 11.2 N 6.3 O 7.2 Gef. C 75.1 H 11.1 N 6.2 O 7.3
25		11,0 g (38,7%)	228-232° (Methanol)	$C_{37}H_{66}N_2O_2$ (570,9)	Ber. C 77.9 H 11.7 N 4.8 O 5.6 Gef. C 77.7 H 11.3 N 4.7 O 5.4
26		16,0 g (59,3%)	208-209 (Aethanol)	$C_{35}H_{62}N_2O_2$ (542,7)	Ber. N 5.1 O 5.9 Gef. N 5,0 O 5.6
27		10,0 g (64 %)	174-175° (Aethanol)	$C_{32}H_{52}N_2O_2$ (496,7)	Ber. C 77.4 H 10.5 N 5.6 O 6.4 Gef. C 77.2 H 10.6 N 5.4 O 6.1

1. Fortsetzung: Tabelle 3

Bei- spiel	Diamin ($H_2N-X-NH_2$)	Ausbeute	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
28		25,0 g (83,5%)	218-221° (n-Butanol)	$C_{30}H_{14}Cl_4N_2O_2$ (606,4)	Ber. C 59.4 H 7.3 Cl 23.4 N 4.6 Gef. C 59.2 H 7.3 Cl 23.5 N 4.7
29		12,0 g (50%)	168-170° (Aethanol u. Essigester)	$C_{32}H_{52}N_2O_2$ (496,7)	Ber. N 5.6 Gef. N 5.6
30		16,1 g (68,8%)	153-156° (Aethanol)	$C_{30}H_{48}N_2O_2$ (468,7)	Ber. C 77.4 H 10.3 N 6.9 O 6.8 Gef. C 77.3 H 10.5 N 5.9 O 5.9
31		21,0 g (87 %)	127 ° (Aethanol)	$C_{31}H_{50}N_2O_2$ (482,8)	Ber. C 77.1 H 10.4 N 4.8 O 5.5 Gef. C 76.9 H 10.4 N 5.0 O 5.8
32		10,0g (37,4%)	90-91 ° (Aethanol)	$C_{32}H_{60}N_2O_4$ (536,7)	Ber. C 71.7 H 11.2 N 5.2 Gef. C 71.6 H 11.8 N 4.9

2515146


2. Fortsetzung: Tabelle 3

Bei- spiel	Diamin (H ₂ N-X-NH ₂)	Ausbeute	Schmp. (umkristl.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
33	$(\text{CH}_2)_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$	15,0 g (58 %)	110° (Aethanol)	C ₂₉ H ₅₄ N ₂ O ₂ S ₂ (516,9)	Ber. C 65,5 H 10,5 N 5,4 S 12,4 Gef. C 65,6 H 10,6 N 5,3 S 12,0
34	 cis/trans-Gemisch	10,7 g (45,5%)	177-78° (Essigester)	C ₃₀ H ₅₂ N ₂ O ₂ (472,7)	Ber. C 76,3 H 11,1 N 5,9 Gef. C 76,3 H 11,3 N 5,6
35	H ₂ N-CH ₂ -C≡C-CH ₂ -NH ₂	12,4 g (60 %)	137-138° (Acetonitril/ Äthanol)	C ₂₆ H ₄₄ N ₂ O ₂ (416,7)	Ber. C 75,0 H 10,6 N 6,7 Gef. C 75,2 H 10,3 N 6,7
36	 H ₂ N-CH ₂ -C-NH ₂	12,8 g (57 %)	80-82° (Methanol/ Acetonitril)	C ₂₈ H ₅₀ N ₂ O ₂ (446,7)	Ber. C 75,3 H 11,3 N 6,3 Gef. C 75,2 H 11,5 N 6,0
37	 H ₂ N-CH ₂ -C-NH ₂	14,2 g (62 %)	70-71° (Ligroin)	C ₂₉ H ₅₂ N ₂ O ₂ (460,8)	Ber. C 75,6 H 11,3 N 6,17 Gef. C 75,4 H 11,4 N 5,9

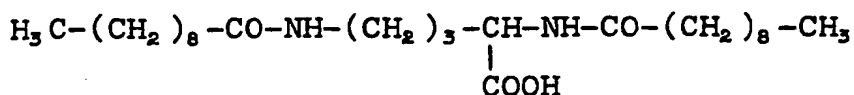
2515146

50

3. Fortsetzung: Tabelle 3

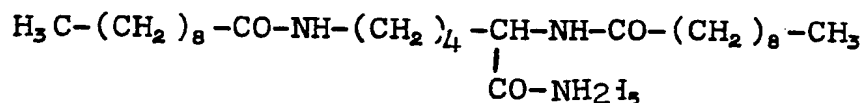
Bei- spiel	Diamin ($H_2N-X-NH_2$)	Ausbeute	Schmp. (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
38	$\begin{array}{c} CH_2-CH_2-S-S-CH_2-CH_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ NH_2 \qquad \qquad \qquad NH_2 \end{array}$	16 g (66,2%)	108-109° (Aethanol)	$C_{26}H_{18}N_2O_2S_2$ (484,8)	Ber. N 5.8 S 13.2 Gef. N 5.6 S 13.2
39	 $H_2N-CH_2-CH-NH_2$	12,3 g (53 %)	108-110° (Ligroin)	$C_{30}H_{18}N_2O_2$ (468,7)	Ber. C 76,9 H 10,3 N 5,98 Gef. C 76,4 H 10,5 N 5,8

2

Beispiel 40 :N,N'-Bis-(decanoyl)-D,L-ornithin

Zu der Mischung von 200 ml Aether, 100 ml Benzol, 200 ml Wasser gab man 20 g (0.5 Mol) Aetznatron und 16,9 g (0.1 Mol) D,L-Ornithin-monohydrochlorid. Unter gutem Rühren und Kühlen tropfte man 38,0 g (0.2 Mol) Caprinsäurechlorid zu, wobei die Temperatur um 0° gehalten wurde. Unter Rühren ließ man auf Zimmertemperatur kommen, säuerte mit Salzsäure an und trennte die organische Phase ab. Nach Waschen mit Wasser, Einengen zur Trockne und Umkristallisieren aus Benzol wurden 38 g (86,5%) erhalten; Schmp. 125-127°.

Analyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_4$ (440,7)
 Ber. C 68,1 H 11,9 N 6,34
 Gef. C 68,2 H 11,6 N 6,4

Beispiel 41 :N,N'-Bis-(decanoyl)-L-lysinamid

10,9 g (0.05 Mol) L-Lysinamid x 2 HCL wurden
in 150 ml abs. Dimethylformamid auf ca. 0° abgekühlt.
Man gab 20,2 g (0.2 Mol) Triäthylamin zu und tropfte danach
19,0 g (0.1 Mol) Decansäurechlorid zu. Man ließ über Nacht
auf Zimmertemperatur kommen, goß in 500 ml Wasser, saugte
das Festprodukt ab und kristallisierte um. Schmp. 176°
Ausbeute: 12,9 g (55,5%)

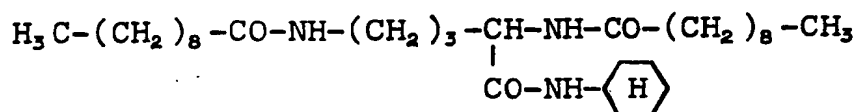
Analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_3$ (457,7)

Ber. C 68,9 H 11,3 N 9,2

Gef. C 68,8 H 10,9 N 9,2

Beispiel 42 :

54

N,N'-Bis-(decanoyl)-D,L-ornithin-cyclohexylamid

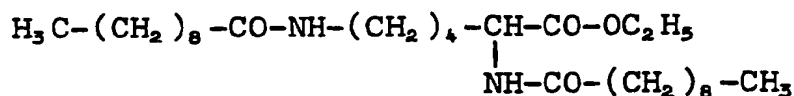
Wurde analog Beispiel 41 unter Verwendung von 14,2 g (0.05 Mol) D,L-Ornithincyclohexylamid x 2 HCL hergestellt. Schmp. 157-158°

Ausbeute: 15,2 g (58 %)

Analyse: $\text{C}_{31}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_3$ (521,7)

Ber. C 71,4 H 11,4 N 8,0 O 9,2

Gef. C 71,2 H 11,5 N 7,8 O 9,4

Beispiel 43 :N,N'-Bis-(decanoyl)-L-lysinäthylester

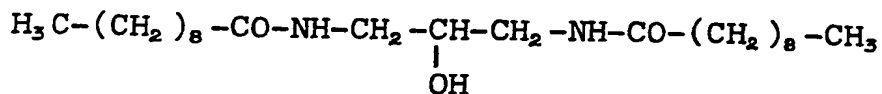
12,4 g (0.05 Mol) L-Lysinäthylester · 2 HCl wurden in 120 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 20,2 g (0.2 Mol) Triäthylamin kühlte man mit Eiswasser auf ca. 5° und tropfte bei dieser Temperatur 19 g (0.1 Mol) Caprinsäurechlorid zu. Ueber Nacht ließ man auf Zimmertemperatur kommen, erwärmte kurz auf 40° (0.5 Stdn.), kühlte ab und goß in Wasser. Zweimaliges Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester ergab 65,5 g (68 %), Schmp. 89-90°.

Analyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4$ (482,7)

Ber. C 69.8 H 11.3 N 5.8

Gef. C 69.2 H 11.2 N 5.8

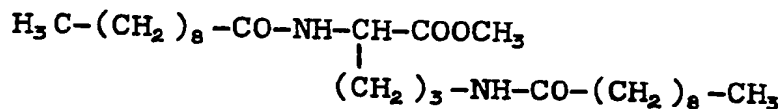
SS

Beispiel 44 :N,N'-Bis-(decanoyl)-1,3-diamino-2-hydroxypropan

Zu einer eisgekühlten Lösung von 22,5 g (0.25 Mol) 1,3-Diamino-2-hydroxypropan und 51 g (0.5 Mol) Triäthylamin in 500 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man 95 g (0.5 Mol) Caprinsäurechlorid. Unter Rühren ließ man auf Zimmertemperatur kommen, goß in 700 ml Wasser und saugte das ausgefallene Festprodukt ab. Nachgewaschen mit Wasser und aus Aethanol umkristallisiert wurden 75,7 g (76 %) erhalten, Schmp. 130-131°.

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$ (398,6)

Ber. C	69.2	H 11.6	N 7.0	O 12.0
Gef. C	69.5	H 11.4	N 6.9	O 12.4

Beispiel 45 :N,N'-Bis-(decanoyl)-L-ornithin-methylester

Zu 200 ml abs. Dimethylformamid wurden 10,9 g (0.05 Mol) L-ornithin-methylester-dihydrochlorid und 20,2 g (0.2 Mol) Triäthylamin gegeben. Man kühlte auf 0° ab und tropfte

19 g (0.1 Mol) Caprinsäurechlorid zu. Man ließ auf Zimmer-temperatur kommen, erwärmte noch 4 Stdn. auf 50°, goß in Wasser und saugte ab. Die weißen Kristalle wurden auf Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 12,5 g (55,2 %), Schmp. 79-82°.

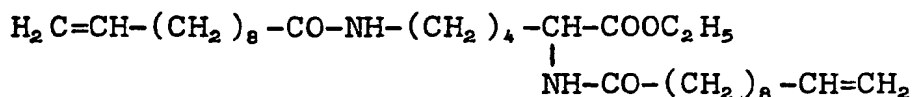
Analyse: $C_{26}H_{50}N_2O_2$ (454,5)

Ber. C 68,8 H 11.0 N 6.1

Gef. C 68.8 H 11.0 N 5.8

Beispiel 46 :

N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-L-lysinäthylester



18,4 g (0.1 Mol) 10-Undecensäure wurden in 200 ml Dimethylformamid (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 20,2 g (0.2 Mol) Triäthylamin kühlte man auf -10° und tropfte bei dieser Temperatur unter Rühren 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester zu. Man rührte noch 30 min. bei -10° und tropfte danach 12,4 g (0.05 Mol) L-Lysinäthylester-dihydrochlorid, gelöst in 80 ml abs. DMF zu. Man ließ über Nacht auf Zimmer-temperatur kommen, rührte noch 4 Stdn. bei 60° und goß in Wasser. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und aus Acetonitril und aus Petroläther/Essigester (2:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 12,5 g (50 %), Schmp. 69-71°.

Analyse: $C_{30}H_{54}N_2O_4$ (506,6)

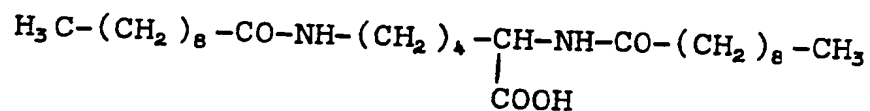
Ber. C 71.1 H 10.7 N 5.5

Gef. C 70.9 H 10.7 N 5.8

Le A 16 307

- 56 -

609843/1193

Beispiel 47 :N,N'-Bis-(decanoyl)-L-lysin

Wurde analog Beispiel 40 unter Verwendung von 18,27 g (0.1 Mol) L-Lysin-monohydrochlorid hergestellt.

Ausbeute: 36,2g (80%), Schmp. 104-105°.

Analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4$ (454,7)

Ber. C 68,8 H 11,1 N 6,1

Gef. C 68,7 H 11,4 N 6,5

Beispiele 48 - 51 : Tabelle 4

Die in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen wurden analog der bei Beispiel 14 angegebenen Vorschrift, ausgehend von 0.05 Mol Diamin und 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 150 ml abs. Tetrahydrofuran und 13,05 g (0.1 Mol) Diäthylelessigsäurechlorid hergestellt.

Beispiel 51 wurde unter Verwendung von 0.02 Mol Diamin und entsprechender Mengen Triäthylamin und Diäthylelessigsäurechlorid synthetisiert.




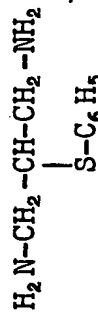
Le A 16 307

- 57 -

609843/1193

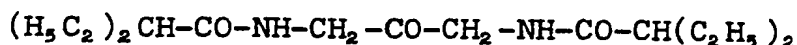
T a b e l l e 4: Umsetzung von Diaminen mit Diäthyllessigsäurechlorid



Bei- spiel	Diamin (H ₂ N-X-NH ₂)	Ausbeute	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
48	 H ₂ N-CH ₂ -C-NH ₂	12,1 g	178-181° (Acetonitril)	C ₁₈ H ₃₆ N ₂ O ₂ (310,5)	Ber. C 69,7 H 11,0 N 9,1 Gef. C 70,0 H 11,0 N 9,1
49	 H ₂ N-CH ₂ -C-NH ₂	9,5 g (59 %)	161-162° (Toluol/ Ligroin)	C ₁₉ H ₃₈ N ₂ O ₂ (324,5)	Ber. C 70,4 H 11,2 N 8,6 Gef. C 70,3 H 11,4 N 8,2
50	 H ₂ N-CH ₂ -CH-NH ₂	13,2 g (79,5%)	210-212° (Acetonitril)	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₂ (332,5)	Ber. C 72,3 H 9,7 N 8,4 Gef. C 72,2 H 9,8 N 8,7
51	 H ₂ N-CH ₂ -CH-CH ₂ -NH ₂ S-C ₂ H ₅	3,8 g (54 %)	120° (Acetonitril)	C ₂₁ H ₃₄ O ₂ S (378,6)	Ber. N 7,4 S 8,4 Gef. N 7,1 S 8,0

2515146

58

Beispiel 52 :N,N'-Bis-(diäthylacetyl)-1,3-diamino-propan-2-on

3,22 g (0.02 Mol) 1.3-Diamino-propan-2-on-dihydrochlorid wurden in 100 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 100 ml Methylenchlorid kühlte man auf ca. 0° ab und tropfte gleichzeitig 1 N wäßrige NaOH und 5,2 g (0.04 Mol) Diäthyl-essigsäurechlorid in 50 ml Chloroform so zu, daß die wäßrige Lösung etwa neutral blieb. Nachdem die Reaktionsmischung unter Rühren auf Zimmertemperatur gekommen war, wurde die Chloroformphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde umkristallisiert.

Ausbeute: 3,15 g (55,5%)

Analyse: $C_{15}H_{28}N_2O_3$ (284,4)

Ber. C 63,3 H 9,9 N 9,9

Gef. C 63,1 H 9,8 N 9,6

Beispiel 53 :N,N'-Bis-(diäthylacetyl)-1,3-diamino-3-chlorpropan

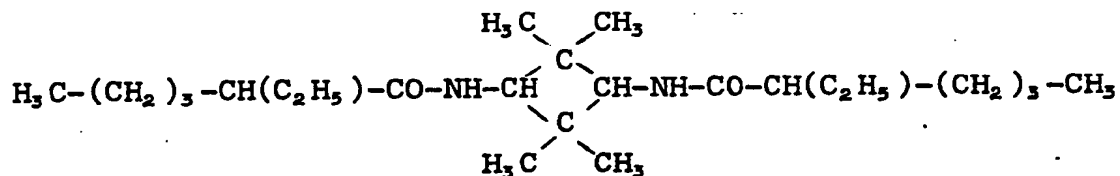
Wurde analog Beispiel 52, ausgehend von 3,53 g 1,3-Diamino-2-chlorpropan-dihydrochlorid (0.02 Mol), hergestellt.

Ausbeute: 4,12 g (51 %), Schmp. 117-119°

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (304,9)

Ber. C 59,2 H 9,6 Cl 11,6 N 9,2

Gef. C 59,3 H 9,7 Cl 11,2 N 9,3

Beispiel 54 :
cis- und trans-N,N'-Bis-(2-äthyl-hexanoyl)-
1,3-diamino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutan


7,1 g (0.05 Mol) 1,3-Diamino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutan (cis/trans-Gemisch) wurden analog Beispiel 14 in 150 ml abs. Tetrahydrofuran in Gegenwart von 10,1 g (0.1 Mol) Triäthyl-

Le A 16 307

- 60 -

609843/1193

amin mit 16,3 g (0.1 Mol) 2-Aethylhexansäurechlorid umgesetzt. Umkristallisieren aus Essigester (nach der üblichen Aufarbeitung) ergab zwei Produkte:

A: Ausbeute 4 g , Schmp. 213-216° (trans-Produkt)
 B: Ausbeute 5,3 g , Schmp. 130° (cis-Produkt)

Analysen: $C_{24}H_{46}N_2O_2$ (394,7)

Ber. C 72.9 H 11.8 N 7.1

Produkt A:

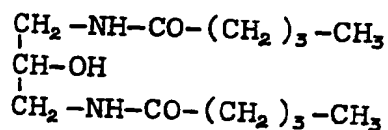
Gef. C 72.8 H 11.9 N 7.0

Produkt B:

Gef. C 72.5 H 11.6 N 7.4

Beispiel 55 :

N,N'-(n-Butyryl)-1,2-diamino-2-hydroxypropan



Zu 9 g (0.1 Mol) 1,2-Diaminopropanol-(2) in 100 ml Aether tropfte man 31.6 g (0.2 Mol) Acetanhydrid. Nach 24-stündigem Stehen zog man das Lösungsmittel i.V. ab, gab 200 ml Ligroin zu, saugte das Festprodukt ab und kristallisierte aus Acetonitril um.

Le A 16 307

- 61 -

Ausbeute: 15,5 g (60 %), Schmp. 128-129°

Analyse: $C_{13}H_{26}N_2O_3$ (258,3)

Ber. C 57.5 H 9.6 N 12.1

Gef. C 57.3 H 9.5 N 12.1

Beispiele 56 - 60 : Tabelle 5

Zu 6,5 g (0.05 Mol) N-(n-Butyryl)-äthylendiamin (hergestellt nach K.W. Rosenmund, A.P. 19 2605, Chem.Ztbl. 1933 II, 3616) in 100 ml abs. $CHCl_3$, gab man 5,1 g (0.05 Mol) Triäthylamin. Unter Eiskühlung tropfte man 0.05 Mol des in Tab. 5 angegebenen Säurechlorids in 50 ml abs. $CHCl_3$ zu. Nach Rühren über Nacht wurde mit Wasser gewaschen, das Chloroform abgezogen und der Rückstand über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert. Eluiert wurde mit Petroläther (Sdp. 60-100°).

Table 5: Umsetzung von N-Butyryl-äthylendiamin mit Säurechloriden
 $(H_7C_3-CO-NH-CH_2-CH_2-NH_2 + B-CO-Cl \longrightarrow H_7C_3-CO-NH-CH_2-CH_2-NH-CO-B)$

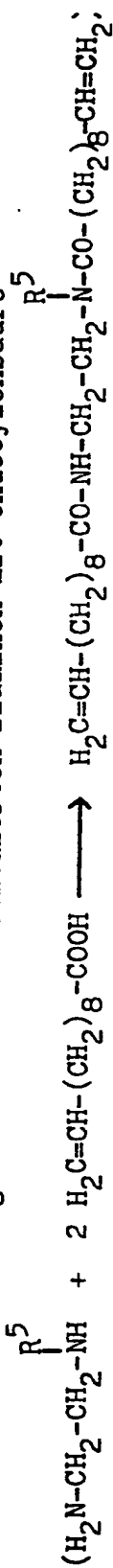
Beispiel	Säurechlorid (B-CO-Cl)	Ausbeute	Schmp. (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
56	$H_2C=CH-(CH_2)_8-CO-Cl$	12,6 g (42,6%)	151-152° (Essigester)	$C_{17}H_{28}N_2O_2$ (296,4)	Ber. C 68,9 H 10,8 N 9,4 0 10,8 Gef. C 68,6 H 10,7 N 9,3 0 11,0
57	$H_3C-(CH_2)_7-CO-Cl$	15,3 g (81,2%)	162-163° (Essigester)	$C_{15}H_{26}N_2O_2$ (270,3)	Ber. C 66,7 H 11,1 N 10,4 Gef. C 66,7 H 11,3 N 10,6
58	$H_3C-(CH_2)_{12}-CO-Cl$	13,3 g (77,8%)	162-163° (Aethanol)	$C_{20}H_{40}N_2O_2$ (340,5)	Ber. C 70,6 H 11,8 N 8,2 Gef. C 70,9 H 11,9 N 8,2
59	$H_3C-(CH_2)_5-CH(C_2H_5)CH-CO-Cl$	10,5 g (41%)	142-143° (Essigester)	$C_{14}H_{26}N_2O_2$ (256,4)	Ber. C 65,6 H 11,0 N 10,9 0 12,5 Gef. C 65,4 H 11,0 N 10,6 0 12,7
60	$H_3C_2O-CO-(CH_2)_5-CO-Cl$	11,2 g (37,3%)	129-130° (Essigester)	$C_{15}H_{28}N_2O_4$ (300,3)	Ber. C 60,0 H 9,4 N 9,3 Gef. C 60,1 H 9,0 N 9,3

2515146

Beispiele 61 - 77 : Tabelle 6

Zu 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure in 150 ml abs. Tetrahydrofuran wurden 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin gegeben. Danach kühlte man auf -10° und tropfte 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester zu. Man ließ 1 Std. bei -10° nachreagieren und tropfte dann 0.05 Mol des in Tabelle 6 genannten N-mono-substituierten Diamins in 50 ml Tetrahydrofuran (abs.) zu. Ueber Nacht ließ man auf Zimmertemperatur kommen und goß dann in 500 ml Wasser. Produkte, die sich als Feststoffe abschieden, wurden abgesaugt und umkristallisiert. Oele wurden mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Danach chromatographierte man über neutrales Aluminiumoxid. Eluiert wurde mit Petroläther (Sdp. $60-100^{\circ}$).

Tabelle 6: Umsetzungen von N-monosubstituierten Diaminen mit Undecylensäure



Beispiel	N-monosubstituiertes Diamin (H ₂ N-X-NH-R ⁵)	Ausbeute	Schmp. (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
61	$(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ NH ₂	10,0 g (34,9%)	46-47° (Ligroin)	C ₃₇ N ₇ O ₂ (574,9)	Ber. N 4.8 0 5.5 Gef. N 4.7 0 5.5
62	$(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ NH ₂	8,3 g (36 %)	Oel; n _D ²¹ 1.4725	C ₂₉ H ₅₄ N ₂ O ₂ (462,8)	Ber. C 75.2 H 11.5 N 5.9 0 6.6 Gef. C 75.4 H 11.7 N 5.6 0 6.7
63	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$	19,8 g (78,7%)	Oel; n _D ²¹ 1.4903	C ₃₂ H ₅₈ N ₂ O ₂ (502,7)	Ber. C 74.5 H 11.6 N 5.6 Gef. C 74.9 H 11.5 N 5.4
64	$(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ NH ₂	9,0 g (37,8%)	Oel n _D ²² 1.4791	C ₃₀ H ₅₆ N ₂ O ₂ (476,7)	Ber. C 75.7 H 11.8 N 5.8 0 6.7 Gef. C 76.0 H 11.7 N 5.8 0 6.8
65	$(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ NH ₂	10,0 g (40 %)	Oel; n _D ²¹ 1.4907	C ₃₂ H ₅₆ N ₂ O ₂ (501,9)	Ber. C 76.5 H 11.5 N 5.8 0 6.4 Ber. C 76.0 H 11.8 N 5.6 0 6.3
66	$(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ NH ₂	18,6 g (72 %)	47-49° (Ligroin)	C ₃₁ H ₄₉ ClN ₂ O ₂ (517,2)	Ber. C 73.4 H 9.5 Cl 6.8 N 5.4 Gef. C 73.4 H 9.3 Cl 6.8 N 5.3

1. Fortsetzung: Tabelle 6

Bei- spiel	N-monosubstituiertes Diamin ($H_2N-X-NH-R$)	Ausbeute	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
67	$(CH_2)_2-NH-\overset{\overset{CH_3}{ }}{CH}-(CH_2)_4-CH_3$ NH_2	9,0 g (37,8%)	Öel; n_D^{21} 1.4785	$C_{31}H_{58}N_2O_2$ (490,7)	Ber. C 75.6 H 12.2 N 5.7 O 6.5 Gef. C 75.5 H 12.2 N 5.2 O 6.4
68	$H_2N-(CH_2)_2-NH-C_6H_5$	12,7 g (54,3%)	43-45° (Acetonitril)	$C_{30}H_{48}N_2O_2$ (468,7)	Ber. C 76.8 H 10.3 N 6.0 O 6.8 Gef. C 76.8 H 10.4 N 5.6 O 6.9
69	$H_2N-(CH_2)_2-NH-\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$	14,4 g (55,7%)	65-68° (Ligroin)	$C_{30}H_{47}N_2O_2$ (503,2)	Ber. C 71.6 H 9.4 Cl 7.1 N 5.6 Gef. C 71.3 H 9.5 Cl 6.7 N 5.2
70	$H_2N-(CH_2)_2-NH-\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$	10,1 g (40 %)	54-56° (Ligroin)	$C_{30}H_{47}ClN_2O_2$ (503,2)	Ber. Cl 7.1 N 5.6 O 6.4 Gef. Cl 7.3 N 5.2 O 6.3
71	$H_2N-(CH_2)_2-NH-\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$	8,2 g (32 %)	106-109° (Aethanol)	$C_{30}H_{47}N_3O_4$ (513,7)	Ber. N 8.2 Gef. N 8.1
72	$H_2N-(CH_2)_2-NH-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	8,0 g (34,3%)	40-42° (Petroläther)	$C_{31}H_{50}N_2O_2$ (482,7)	Ber. C 77.3 H 10.3 N 5.8 Gef. C 77.3 H 10.1 N 5.5

66

2515146

2. Fortsetzung: Tabelle 6

Beispiel	N-monosubstituiertes Diamin ($H_2N-X-NH-R^1$)	Ausbeute	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
73	$H_2N-(CH_2)_2-NH-\text{C}_6H_4-Cl$	19,4 g (60,8%)	48-50° (Ligroin)	$C_{30}H_{46}ClN_2O_2$ (537,6)	Ber. C 67.5 H 8.8 Cl 13.2 N 5.2 Gef. C 67.5 H 8.6 Cl 13.3 N 5.2
74	$H_2N-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2O-C_6H_5$	6,3 g (24,6%)	39-42° (Petroläther)	$C_{32}H_{52}N_2O_3$ (512,8)	Ber. N 5.5 O 9.4 Gef. N 5.4 O 9.1
75	$H_2N-(CH_2)_3-NH-CH_2-C_6H_5$	11,2 g (45 %)	47-48° (Petroläther)	$C_{32}H_{52}N_2O_2$ (496,8)	Ber. N 5.6 O 6.5 Gef. N 5.4 O 6.5
76	$H_2N-(CH_2)_3-NH-CH_2-\text{C}_6H_4-Cl$	10,0 g (37,8%)	Öl; n_D^{21} 1.5050	$C_{32}H_{51}ClN_2O_2$ (531,2)	Ber. C 72.4 H 9.7 Cl 6.7 N 5.3 Gef. C 72.1 H 9.6 Cl 6.6 N 5.0
77	$(CH_2)_3-NH-(CH_2)_3-O-C_6H_5$ NH_2	5,4 g (25 %)	35° (Petroläther)	$C_{34}H_{56}N_2O_3$ (540,8)	Ber. C 75.8 H 10.4 N 5.1 O 8.9 Gef. C 76.2 H 10.3 N 5.1 O 8.6

67

2515146

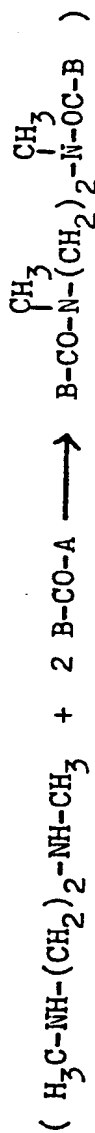
L. A 16 307

609843/1-93

Beispiele 78 - 111 : Tabelle 7

Die Synthese der in Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen erfolgte entweder analog Beispiel 14 durch Umsetzen der angeführten Säurechloride (Verfahrensvariante A) oder analog Beispiel 12 durch Umsetzen der angeführten Carbonsäuren (Verfahrensvariante B) mit 4,4 g (0.05 Mol) N,N'-Dimethyläthylendiamin.

T a b e l l e 7: Umsetzung von Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten mit N,N'-Dimethyläthylen-
diamin

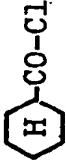


Bei- spiel	Carbonsäure bzw. Carbonsäurederivat (B-CO-A)	Verf.	Ausbeute [%]	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
78	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{Cl}$	A	88	Oel; n_D^{21} 1.4695	$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (228,2)	Ber. C 63.2 H 10.5 N 12.3 Gef. C 63.4 H 10.7 N 12.4
79	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$	A	79,5	Oel; n_D^{21} 1.4677	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (256,3)	Ber. C 65.7 H 11.0 N 11.1 Gef. C 65.4 H 10.8 N 11.1
80	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{Cl}$	A	81	Oel; n_D^{21} 1.4678	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (284,3)	Ber. N 9.8 Gef. N 9.4
81	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_5-\text{CO}-\text{Cl}$	A	79	Oel; n_D^{21} 1.4710	$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ (312,4)	Ber. C 69.2 H 11.6 N 9.0 Gef. C 69.6 H 11.6 N 8.5
82	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{Cl}$	A	69,5	Oel; n_D^{21} 1.4711	$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ (340,5)	Ber. C 70.6 H 11.8 N 8.2 Gef. C 70.8 H 11.8 N 8.3
83	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{Cl}$	A	76	37-38° (Petroläther)	$\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ (396,5)	Ber. C 72.7 H 12.2 N 7.0 Gef. C 72.6 H 12.2 N 6.6

69

2515146

1. Fortsetzung: Tabelle 7

Bei- spiel	Carbonsäure bzw. Carbonsäurederivat (B-CO-A)	Verf. variante	Ausbeute [%]	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
84	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_9-\text{CO}-\text{Cl}$	A	56	56° (Ligroin)	$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$ (424,6)	Ber. N 6.6 Gef. N 6.3
85	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{Cl}$	A	70	54° (Essigester)	$\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_2$ (452,8)	Ber. C 74.2 H 12.4 N 6.2 Gef. C 74.4 H 12.1 N 5.8
86	$(\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{Cl}$	A	74	oel; n_D^{21} 1.4689	$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ (340,5)	Ber. C 70.6 H 11.8 N 8.2 Gef. C 71.0 H 12.1 N 8.0
87	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{Cl}$ C_2H_5	A	68	oel; n_D^{21} 1.4698	$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ (340,5)	Ber. N 8.2 Gef. N 8.0
88		A	55	90-91° (Ligroin)	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (308,4)	Ber. C 70.1 H 10.4 N 9.1 Gef. C 70.0 H 10.4 N 8.6
89	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{Cl}$	A	43	oel; n_D^{22} 1.4902	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (280,3)	Ber. N 10.0 Gef. N 9.7

Le A 16 307

- 70 -

609843/1193

2. Fortsetzung: Tabelle 7

Beispiel	Carbonsäure bzw. Carbonsäurederivat (B-CO-A)	Verf. variante	Ausbeute [%]	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
90	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}=\text{CH})_2-\text{CO}-\text{Cl}$	A	85	120-121° (Benzol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (276,4)	Ber. C 69.6 H 8.7 N 10.1 Gef. C 69.6 H 9.0 N 10.3
91	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{Cl}$	A	48	31-32° (Petroläther)	$\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ (420,5)	Ber. N 6.6 Gef. N 6.9
92	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CO}-\text{Cl}$ $(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$	A	32	Oel; n_D^{21} 1.4850	$\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$ (504,8)	Ber. C 76.2 H 12.1 N 5.5 O 6.4 Gef. C 76.2 H 12.0 N 5.6 O 6.4
93	$\text{Cl}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{Cl}$	A	80	Oel; n_D^{21} 1.4993	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (297,2)	Ber. C 48.6 H 7.5 Cl 23.8 N 9.4 Gef. C 48.6 H 7.7 Cl 23.5 N 9.2
94	$\text{Br}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{OH}$	B	45	90-92° (Ligroin/Es- sigester 2:1)	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (414,2)	Ber. Gef.
95	$\text{Br}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{OH}$	B	41	108-109° (Acetonitril)	$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (584,6)	Ber. C 53.5 H 8.9 Br 27.4 N 4.8 Gef. C 53.9 H 8.6 Br 27.3 N 4.8

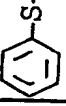
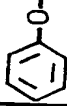

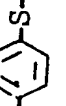


2515146.

24

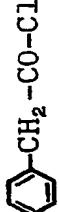
3. Fortsetzung : Tabelle 7

Bei- spiel	Carbonsäure bzw. Carbonsäurederivat (H-CO-...)	Verf. variante	Ausbeute [%]	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
96	$\text{Br}-\text{CH}_2\text{CHBr}-(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	B	27	Oel; $n_D^{21} 1.5122$	$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2$ (740,5)	Ber. Br 43.3 N 3.7 Gef. Br 43.0 N 3.3
97	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{OH}$	A	43		$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (306,4)	
98	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$	A	69,5	Oel;	$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (260,3)	
99	$\text{S}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{OH}$ $ $ $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	B	59,2	Oel;	$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (404,7)	
100	$\text{SO}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{OH}$ $ $ $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	B	62	102° (Essigester)	$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (436,7)	
101	$\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{OH}$ $ $ $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	B	52	117° (Aethanol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (468,7)	

4. Fortsetzung: Tabelle 7

Beispiel	Carbonsäure bzw. Carbonsäurederivat (B-CO-N)	Verf. variante	Ausbeute [%]	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
102	$\text{H}_3\text{C-CO-(CH}_2)_2\text{-COOH}$	B	32	Oil;	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (284,4)	
103		B	66		$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (444,7)	
104		B	52,3	72° (Ligroin)	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (413,54)	
105	$\text{H}_3\text{C-}$  -COOH	B	36,5	53° (Methanol)	$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (472,7)	
106	Cl-  -COOH	B	38	92° (Essigester)	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (513,6)	
107	$\text{H}_3\text{C-}$  -COOH	B	40		$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$	
108		B	52		$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (440,6)	

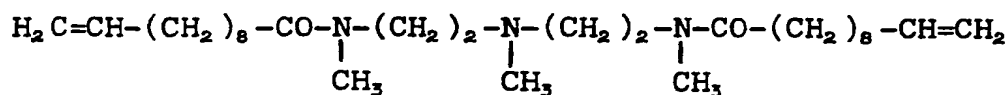
5. Fortsetzung: Tabelle 7

Beispiel	Carbonsäure bzw. Carbonsäurederivat (B-CO-A)	Verf. variante	Ausbeute [%]	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
109	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{OH}$	B	41	48° (Ligroin)	$\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_6$ (540,7)	Ber. C 66.7 H 10.5 N 5.2 O 17.8 Gef. C 66.5 H 10.4 N 4.8 O 17.4
110		A	50	Oil; n_D^{21} 1.5660	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (324,4)	Ber. C 74.0 H 7.5 N 8.6 Gef. C 73.7 H 7.5 N 8.2
111	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{CO}-\text{Cl}$	A	62	48-50°	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (416,7)	Ber. C 75.0 H 10.6 N 6.7 Gef. C 74.8 H 10.6 N 6.6

Le A 16 307

- 74 -

609843/1193

Beispiel 112 :N-Methyl-N,N-bis-[2-(10-undecenoyl-N-methylamino)-äthan]

Wurde analog Beispiel 12 unter Verwendung von 7,3 g (0.05 Mol) N,N',N''-Trimethyl-diäthylentriamin in abs. Tetrahydrofuran hergestellt. Das erhaltene Öl wurde über Aluminiumoxid (neutral) chromatographiert, wobei mit Petroläther eluiert wurde.

Ausbeute: 13,0 g (54,7 %); n_D^{21} 1.4798

Analyse: $\text{C}_{29}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_2$ (477,7)

Ber. N 8.8 O 6.7

Gef. N 8.3 O 6.7

Beispiele 113 - 117 : Tabelle 8

Die Synthese der Beispiele 113-117 erfolgte analog Beispiel 12, wobei 0.1 Mol Carbonsäure, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester und 5,8 g (0.05 Mol) N,N'-Diäthyläthylendiamin in abs. Tetrahydrofuran umgesetzt wurden. Die nach dem Aufarbeiten erhaltenen Öle wurden über Aluminiumoxid chromatographiert; eluiert wurde mit Petroläther.

Le A 16 307

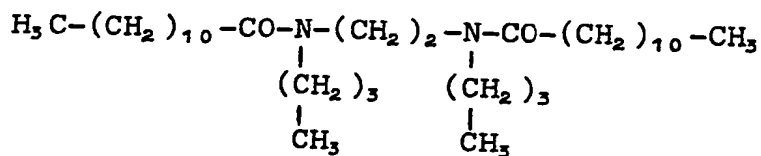
- 75 -

T a b e l l e 8: Umsetzung von Carbonsäuren mit N,N'-Diäthyläthylendiamin



Bei- spiel	Carbonsäure (B-COOH)	Ausbeute	Brechungs- index	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
113	$\text{H}_3\text{C-(CH}_2)_9\text{-COOH}$	12 g (53 %)	$n_D^{21} 1.4655$	$\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_2$ (452,7)	Ber. C 74.4 N 12.4 N 6.2 Gef. C 74.7 N 12.3 N 6.3
114	$\text{H}_3\text{C-(CH}_2)_{10}\text{-COOH}$	11,0 g (46 %)	Schmp. 43-45° (Petroläther)	$\text{C}_{30}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$ (480,7)	Ber. C 75.0 N 12.5 N 5.8 Gef. C 75.2 N 12.5 N 5.1
115	$\text{H}_2\text{C=CH-(CH}_2)_8\text{-COOH}$	10 g (44,3%)	$n_D^{20} 1.4772$	$\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$ (453,7)	Ber. N 6.1 O 7.0 Gef. N 5.9 O 6.9
116	$\text{H}_3\text{C-(CH}_2)_8\text{-COOH}$	10 g (48%)	$n_D^{20} 1.4663$	$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$ (414,7)	Ber. C 73.6 H 12.3 N 6.6 O 7.5 Gef. C 73.3 H 12.3 N 6.3 O 7.4
117	$\text{H}_3\text{C-(CH}_2)_{12}\text{-COOH}$	10,5 g (30 %)	Schmp. 44° (Petroläther)	$\text{C}_{48}\text{H}_{98}\text{N}_2\text{O}_2$ (705,1)	Ber. N 4,0 Gef. N 4,2

2515146

Beispiel 118 :N,N'-Bis-(dodecanoyl)-N,N'-di-(n-butyl)-äthylendiamin

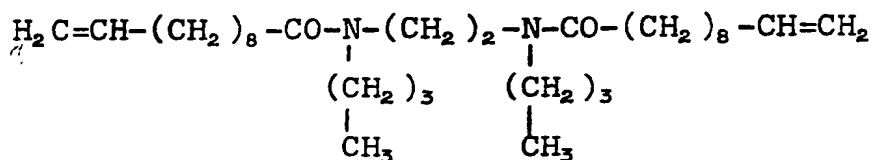
Wurde
 aus 20 g (0.1 Mol) Dodecansäure, 10,1 g (0.1 Mol)
 Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester
 und 8,6 g (0.05 Mol) N,N'-Di-n-butyläthylendiamin in abs.
 Tetrahydrofuran, wie bei Beispiel 12 beschrieben, hergestellt.

Chromatographie über neutrales Aluminiumoxid ergab 13 g
 (50%) eines Oeles, n_D^{21} 1.4676.

Analyse: $\text{C}_{34}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_2$ (536,8)

Ber. C 76.2 H 12.7 N 5.2

Gef. C 75.7 H 12.7 N 5.2

Beispiel 119 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-N,N'-di-(n-butyl)-äthylendiamin

Wurde wie Beispiel 118 unter Verwendung von 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure hergestellt.

Ausbeute: 17,2 g öliges Produkt (68 %); n_D^{20} 1.4738.

Analyse: $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$ (504,7)

Ber. N 5.5 O 6.3

Gef. N 5.2 O 6.5

Beispiele 120 - 124 : Tabelle 9

Zu der Lösung von 8,6 g (0.05 Mol) N,N'-Di-(tert.-butyl)-äthylendiamin, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin und 200 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man unter Eiskühlung und Rühren 0.1 Mol Säurechlorid, Man ließ auf Zimmertemperatur kommen, erwärmte noch 4 Stdn. auf 50° und goß in Wasser. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und umkristallisiert.

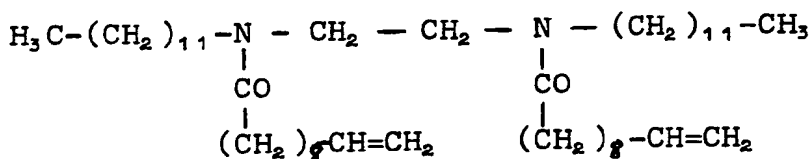
Le A 16 307

- 78 -

Tabelle 9: Umsetzung von Carbonsäurechloriden mit N,N'-Di-tert.-butyl-äthylendiamin
 (tert.-C₄H₇)NH-(CH₂)₂-NH-(tert.-C₄H₇) + 2 B-CO-Cl → B-CO-N-(CH₂)₂-N-CO-B
 (tert.-C₄H₇)

Beispiel	Carbonsäurechlorid (B-CO-Cl)	Ausbeute	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
120	H ₃ C-(CH ₂) ₉ -CO-Cl	11,5 g (45,3%)	46-48° (Petroläther)	C ₃₂ H ₆₄ N ₂ O ₂ (508,8)	Ber. C 75,6 H 12,6 N 5,5 Gef. C 75,9 H 12,7 N 5,2
121	H ₂ C=CH-(CH ₂) ₈ -CO-Cl	13,6 g (54%)	34° (Petroläther)	C ₃₂ H ₆₀ N ₂ O ₂ (504,9)	Ber. N 5,5 0 6,3 Gef. N 5,8 0 6,1
122	H ₃ C ₂ -O-CO-(CH ₂) ₅ -CO-Cl	14 g (55 %)	Öel; n _D ²¹ 1.4737	C ₂₈ H ₅₂ N ₂ O ₆ (512,7)	Ber. N 5,4 Gef. N 5,9
123	C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CO-Cl CH ₂ -CO-OCH ₃	14,1 g (55 %)	Öel; n _D ²⁰ 1.4758	C ₂₈ H ₅₂ N ₂ O ₆ (512,7)	Ber. C 65,5 H 10,2 N 5,5 Gef. C 65,5 H 10,2 N 5,6
124	H ₃ C-(CH ₂) ₁₂ -CO-Cl	15,2 g (51 %)	55° (Acetonitril)	C ₃₈ H ₇₈ N ₂ O ₂ (595,1)	Ber. C 76,8 H 13,2 N 4,7 Gef. C 76,8 H 12,9 N 4,8

2515146

Beispiel 125N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-N,N'-di-(n-dodecyl)-äthylendiamin

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 12 aus 19,8 g (0.05 Mol) N,N'-Dodecyl-äthylendiamin, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester und 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure in abs. Tetrahydrofuran. Ausbeute 15 g (41,3%), Schmp. 43-44° (aus Acetonitril und aus Methanol).

Analyse: $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_3$ (729,2)

Ber.	C 79.2	H 12.7	N 3.8
Gef.	C 79.3	H 12.3	N 3.6

Beispiele 126 - 129 : Tabelle 10

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte analog Beispiel 12, wobei 0.1 Mol Carbonsäure, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester in abs. Tetrahydrofuran mit 10,0 g (0.05 Mol) N,N'-Diisovaleryl-äthylendiamin umgesetzt wurden. Die nach dem Aufarbeiten erhaltenen Öle wurden über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert. Eluiert wurde mit Petroläther (Sdp. 60 - 100°).

Le A 16 307

- 80 -

609843/1193

Tabelle 10: Umsetzung von Carbonsäuren mit N,N'-Diisovaleryl-äthylendiamin
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{ B-COOH} \longrightarrow \text{B-CO-N}-(\text{CH}_2)_2-\text{N-CO-B}$

Beispiel	Carbonsäure (B-COOH)	Ausbeute	Brechungsindex	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
126	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{OH}$	11,5 g (56,5%)	$n_D^{20} 1.4631$	$\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_2$ (508,8)	Ber. C 75.6 H 12.6 N 5.5 Gef. C 75.5 H 12.6 N 5.1
127	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_9-\text{CO}-\text{OH}$	15,0 g (58 %)	$n_D^{21} 1.4661$	$\text{C}_{34}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_2$ (536,8)	Ber. C 76.2 H 12.7 N 5.2 Gef. C 76.0 H 12.6 N 5.0
128	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{OH}$	13,8 g (24,5%)	$n_D^{21} 1.4667$	$\text{C}_{36}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_2$ (564,9)	Ber. N 4.9 O 5.6 Gef. N 4.9 O 5.8
129	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{CO}-\text{OH}$	16,0 g (60,3%)	$n_D^{20} 1.4721$	$\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2$ (532,8)	Ber. C 76.8 N 12.1 N 5.2 Gef. C 77.1 N 11.9 N 4.8

81

Le A 16 307

- 81 -

609843/1193

Beispiele 130 - 137 : Tabelle 11

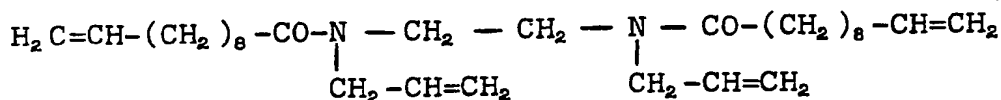
Die Beispiele 130-137 wurden unter Verwenden von 12,2 g (0.05 Mol) N,N'-Dicyclohexyl-äthylendiamin durch Umsetzen mit dem entsprechenden Säurechlorid analog Beispiel 14 (Verfahrensvariante A) oder durch Umsetzen mit der Carbonsäure analog Beispiel 12 (Verfahrensvariante B) hergestellt. Anfallende Öle wurden durch Chromatographie über Aluminiumoxid (neutral) und Eluieren mit Petroläther (Sdp. 60-100°) gereinigt.

T a b e l l e 11: Umsetzungen von Carbonsäuren bzw. Carbonsäurechloriden mit N,N'-Dicyclohexyl-äthylendiamin



Beispiel	Carbonsäure bzw. Carbonsäurechlorid (B-CO-A)	Verf. Variante	Ausbeute [%]	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
130	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{OH}$	B	11,5 g (41,3%)	43-45° (Petroläther)	$\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_2$ (556,9)	Ber. C 77,8 H 11,5 N 5,0 Gef. C 78,0 H 11,6 N 5,1
131	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{Cl}$	A	18,1 g (69 %)	65° (Ligroin)	$\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_2$ (532,9)	Ber. C 76,6 H 12,1 N 5,26 Gef. C 76,6 H 12,4 N 5,0
132	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{Cl}$	A	22,8 g (70,8%)	77-78° (Essigester)	$\text{C}_{42}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_2$ (645,1)	Ber. C 78,3 H 12,5 N 4,3 0 4,9 Gef. C 78,6 H 12,6 N 4,2 0 4,8
133	$(\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{CO}-\text{Cl}$	A	18,4 g (87,5%)	117° (Ligroin)	$\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ (420,7)	Ber. N 6,7 Gef. N 6,8
134	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$ $(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	A	18,6 g (47%)	50° (Petroläther)	$\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (597,0)	Ber. N 4,69 S 10,74 Gef. N 4,4 S 10,8
135	$\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ $(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	B	19,2 g (58%)	140° (Methanol)	$\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (661,0)	Ber. C 61,8 H 9,8 N 4,24 S 9,7 Gef. C 61,5 H 10,1 N 4,5 S 9,8
136	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	B	11,8 g (40,5%)	156-159° (Aethanol)	$\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_2$ (572,8)	Ber. C 75,6 H 8,4 N 4,9 Gef. C 75,2 H 8,4 N 5,1
137	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$	B	16,2 g (45 %)	105-107° (Ligroin/Benzol 2:1)	$\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (749,2)	Ber. C 73,7 H 9,7 N 3,73 S 8,58 Gef. C 73,4 H 9,7 N 3,8 S 8,6

251514

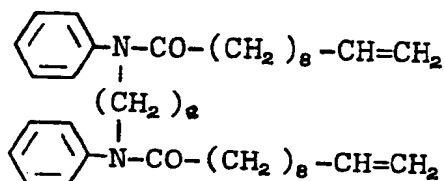
Beispiel 138 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-N,N'-diallyl-äthylendiamin

Zu dem Triäthylammoniumsalz, bereitet aus 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure und 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in ca. 200 ml abs. Tetrahydrofuran, tropfte man bei -10° 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester. Man rührte noch 1 Std. nach und fügte danach tropfenweise 7 g (0.05 Mol) N,N'-Diallyl-äthylendiamin, gelöst in 60 ml abs. THF zu. Ueber Nacht ließ man auf Zimmertemperatur kommen, goß das Reaktionsprodukt in Wasser und extrahierte 3 x mit je 150 ml Chloroform. Die Chloroformlösungen wurden mit Wasser gewaschen, eingeengt zur Trockne. Das zurückbleibende Oel chromatographierte man über neutrales Aluminiumoxid. Man erhielt so 9,5 g (40,3 %) eines Oeles; n_D^{21} 1.4839.

Analyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$ (472,7)

Ber.	C 76.3	H 11.1	N 5.9	O 6.7
Gef.	C 76.0	H 11.6	N 6.0	O 6.9

85

Beispiel 139 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-N,N'-diphenyläthylendiamin

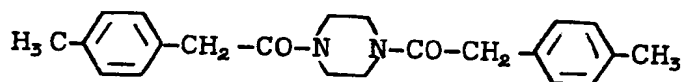
Die Synthese dieses Beispiels erfolgte analog Beispiel 12, wobei 10,5 g (0.05 Mol) N,N'-Diphenyläthylendiamin umgesetzt wurden.

Ausbeute: 8 g (29,4%) , Schmp. 59-60° (aus Acetonitril)

Analyse: $C_{36}H_{52}N_2O_2$ (544,8)

Ber. C 79.5 H 9.6 N 5.1 O 5.8

Gef. C 79.7 H 9.7 N 4.8 O 5.7

Beispiel 140 :N,N'-(p-Tolylphenylacetyl)-piperazin

30,0 g (0.2 Mol) wasserfreies p-Tolylessigsäure wurden in 300 ml Xylol und 8,6 g (0.1 Mol) Piperazin nach Zugabe von 0,5 g p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Nach 48 Stdn. kühlte man ab, saugte die ausgeschiedenen Kristalle ab und kristallisierte aus Toluol um.

Ausbeute: 20,9 g (60%) , Schmp. 182°

Analyse: $C_{22}H_{26}N_2O_2$ (350,5)

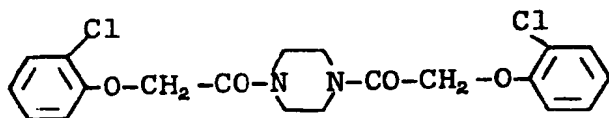
Ber. C 75.5 H 7.49 N 8.0 O 9.15

Gef. C 75.5 H 7.7 N 7.6 O 9.2

Le A 16 307

- 85 -

609843/1193

Beispiel 141 :N,N'-Bis-(2-chlorphenoxyacetyl)-piperazin

Wurde analog Beispiel 140 aus 8,6 g (0.1 Mol) wasserfreiem Piperazin, 37,3 g (0.2 Mol) 2-Chlorphenoxyessigsäure hergestellt.

Ausbeute: 26,4 (62 %), Schmp. 234-236° (aus Nitromethan)

Analyse: $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_4$ (423,3)

Ber. Cl 16.8 N 6.6

Gef. Cl 16.7 N 6.4

Beispiele 142 - 146 : Tabelle 13

Die Beispiele 132-136 wurden analog Beispiel 12 hergestellt, wobei das gemischte Anhydrid, bereitet aus 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin und 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester, mit 0.05 Mol des in Tabelle 13 genannten Diamins umgesetzt wurde. Anfallende Öle wurden durch Säulenchromatographie (neutrales Al_2O_3 , eluieren mit Petroläther) gereinigt.

Tabelle 13: Umsetzung von Undecylensäure mit Diaminen

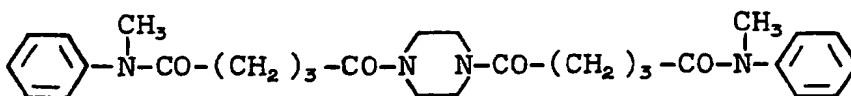


Beispiel	Diamin ($R^4-NH-X-NH-R^5$)	Ausbeute	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
142		14 g (70 %)	52-53° (Petroläther)	$C_{26}H_{46}N_2O_2$ (418,5)	Ber. N 6.7 Gef. N 6.4
143		7 g (31,4%)	41-42° (Petroläther)	$C_{28}H_{50}N_2O_2$ (446,6)	Ber. N 6.2 0 7.2 Gef. N 6.2 0 6.9
144	$NH-(CH_2)_3-OC_2H_5$ $(CH_2)_2$ $NH-(CH_2)_3-OC_2H_5$	12,2 g (43,3%)	oel; $n_D^{21} 1.4443$	$C_{34}H_{64}N_2O_2$ (564,8)	Ber. N 4.9 0 11.3 Gef. N 4.9 0 11.3
145	$NH-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-CH_3$ $(CH_2)_2$ $NH-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-CH_3$	12 g (38,3 %)	oel; $n_D^{20} 1.4722$	$C_{38}H_{72}N_2O_2$ (620,9)	Ber. C 73.6 H 11.6 N 4.5 Gef. C 73.4 H 11.1 N 4.5
146	$NH-(CH_2)_2-O-CH_3$ $(CH_2)_2$ $NH-(CH_2)_2-O-CH_3$	9 g (35,4%)	oel; $n_D^{21} 1.4839$	$C_{30}H_{56}N_2O_4$ (508,7)	Ber. C 70.9 H 11.1 N 5.5 0 12.5 Gef. C 71.1 H 11.0 N 5.5 0 12.3

2515146

87

82

Beispiel 147 :N,N'-Bis-(4-N-Methylanilinocarbonylbutyryl)-piperazin

4,9 g (0.025 Mol) Piperazin-hexahydrat wurden in 300 ml Xylol mit 11 g (0.05 Mol) 4-N-Methylanilinocarbonylbuttersäure unter Zugabe einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider gekocht, bis dünnschichtchromatographisch keine Ausgangsmaterialien mehr nachgewiesen werden konnten (24 Stdn.). Nach Abziehen des Xylols wurde umkristallisiert aus Acetonitril.
Ausbeute: 5,1 g (41,5%), Schmp. 142-143°

Analyse: $C_{28}H_{36}N_4O_4$ (492,6)

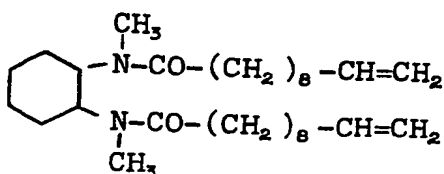
Ber. C 68,3 H 7,3 N 11,4

Gef. C 68,3 H 7,3 N 11,7

Le A 16 307

- 88 -

609843/1193

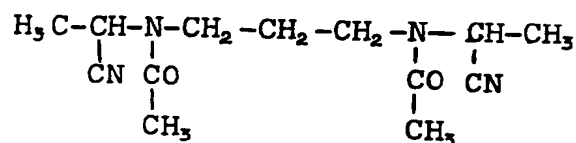
Beispiel 148 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-1,2-(N,N'-dimethyl-amino)-cyclohexan

Zu 7,1 g (0.05 Mol) 1,2-(N,N'-dimethylamino)-cyclohexan in 150 ml abs. Tetrahydrofuran gab man 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure. Innerhalb 30 min. wurden 21,4 g (0.1 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Man rührte noch über Nacht, saugte den Dicyclohexylharnstoff ab, wusch gut mit Tetrahydrofuran nach und zog das Lösungsmittel ab. Der obige Rückstand wurde über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert. Eluiert wurde mit Petroläther.

Ausbeute: 3,6 g (15,2 %); n_D^{22} 1.4838

Analyse: $C_{30}H_{54}N_2O_2$ (474,8)

Ber.	C 76.1	H 11.5	N 5.9	O 6.8
Gef.	C 75.8	H 11.2	N 5.4	O 6.7

Beispiel 149N,N'-Diacetyl-N,N'-bis-(1-cyanoäthyl)-trimethylen-diamin

90,0 g (0.5 Mol) N,N'-Bis-(1-cyanoäthyl)-trimethylen-diamin wurden in Aether gelöst und man tropfte 112,2 g (1.1 Mol) Acetanhydrid zu. Nach Stehen über Nacht wurden flüchtige Teile an der Oelpumpe abgezogen und der viscose Rückstand über Aluminiumoxid (neutral) chromatographiert. Eluiert wurde mit Petroläther/Essigester 1:1.
 Oel; n_D^{22} 1.4845

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (264,2)

Ber. N 21.2

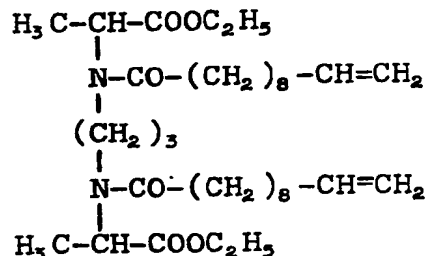
Gef. N 19.8

Das als Ausgangsmaterial dienende N,N'-Bis-(1-cyanoäthyl)-trimethylen-diamin wurde wie folgt synthetisiert: Zu 74 g (1 Mol) 1,3-Diaminopropan in 200 ml Alkohol tropfte man unter Eiskühlung 142 g (2 Mol) Milchsäurenitril. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel restlos abgezogen. Man erhielt als Rückstand ein Oel.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$ (180,2)

Ber. N 30.5

Gef. N 30.6

Beispiel 150 :N,N'-Bis-(10-undecenoyl)-N,N'-bis-(1-äthoxycarbonyläthyl)-trimethylendiamin

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 12 aus 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure, 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin, 10,8 g (0.1 Mol) Chlorameisensäureäthylester und 13,7 g (0.05 Mol) N,N'-Bis-(1-äthoxycarbonyläthyl)-trimethylendiamin. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographieren (Al_2O_3 , neutral; eluieren mit Petroläther) gereinigt. Ausbeute: 15,8 g (52,2%) eines Oels; n_D^{21} 1.4753.

Analyse: $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_6$ (606,7)

Ber. N 4.6

Gef. N 4.7

Das als Ausgangsmaterial benutzte N,N'-Bis-(1-äthoxycarbonyläthyl)-trimethylendiamin wurde wie folgt hergestellt: 360 g (2 Mol) N,N'-Bis-(1-cyanoäthyl)-trimethylendiamin wurden langsam unter Kühlen und Rühren in 2,3 l konz. Salzsäure getropft. Danach kochte man 6 Stdn. am Rückfluß, zog die Salzsäure i.V. zur vollständigen Trockne ab, nahm

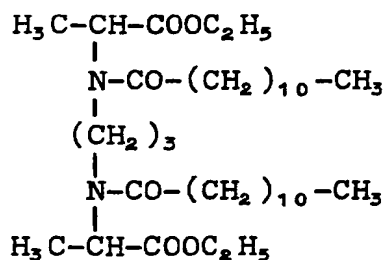
den Rückstand in Methanol auf, saugte vom Unlöslichen ab und dampfte nochmals zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, erneut filtriert und mit Diäthylamin bis zur schwach basischen Reaktion versetzt. Nach Stehen (über Nacht) im Kühlschrank wurde das Festprodukt abgesaugt, gut mit Alkohol gewaschen und getrocknet bei 70°.

Ausbeute: 168 g (60 %); Schmp. > 250°.

Die so erhaltene Aminosäure wurde in 1 L Aethanol abs. aufgeschlämmt. Bei 15-20° leitete man HCl-Gas bis zur Sättigung ein. Nach Stehen über Nacht zog man das Lösungsmittel i.V. ab, löste den Rückstand in 300 ml Eiswasser und gab 800 ml Aether zu. Durch Kühlen hielt man die Temperatur um 0°, während man mit 30%-iger wäßriger NaOH-Lsg. alkalisch stellte. Nach Zugabe von festem K_2CO_3 , bis zur Bildung einer halbfesten wäßrigen Phase, goß man die Aetherlösung ab, behandelte die wäßrige Phase noch 3x mit 200 ml Aether, vereinigte die Aetherlösungen, trocknete gut mit Na_2SO_4 und destillierte. Sdp. 128-132°/0,6 mm; Ausbeute: 79 g (37,4%).

Analyse: $C_{13}H_{26}N_2O_4$ (274,4)

Ber.	C 56.9	H 9.6	N 10.2
Gef.	C 56.7	H 9.7	N 10.3

Beispiel 151 :N,N'-Bis-(dodecanoyl)-N,N'-bis-(1-äthoxycarbonyläthyl)-
trimethyldiamin

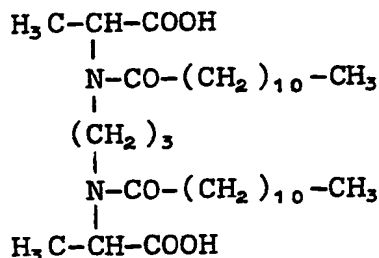
Wurde analog Beispiel 149 unter Verwenden von 20,0 g
(0.1 Mol) Dodecansäure hergestellt.

Ausbeute: 48 g (69 %); Oel, n_D^{21} 1.4700

Analyse: $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_6$ (568,7)

Ber. C 69.2 H 10.9 N 4.5 O 15.4

Gef. C 69.6 H 10.6 N 4.7 O 15.4

Beispiel 152 :N,N'-Bis-(dodecanoyl)-N,N'-bis-(1-hydroxycarbonyläthyl)-
trimethyldiamin

Zu einer eisgekühlten und gut gerührten Mischung von 21,8 g (0.1 Mol) N,N'-Bis-(1-hydroxycarbonyläthyl)-trimethyldiamin (siehe Beispiel 149), 250 ml eines 1 N wäßrigen NaOH-Lsg., 200 ml Benzol und 100 ml Aether tropfte man bei $\sim 0^\circ$ 48,2 g (0.22 Mol) Dodecansäurechlorid. Nach Rühren über Nacht wurde angesäuert, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 41,2 g (72,5%), Schmp. 36-38°.

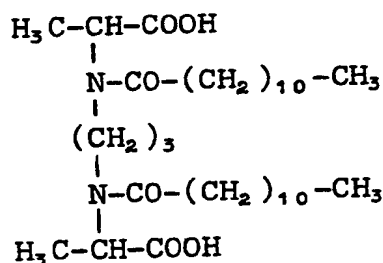
Analyse: $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$ (568,7)

Ber. N 4.9

Gef. N 4.5

Beispiele 153 - 154 : Tabelle 14

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte analog Beispiel 14 durch Umsetzen von 0.05 Mol des entsprechenden Amins mit 17,7-g (0.1 Mol) Nonansäurechlorid in Chloroform als Lösungsmittel.

Beispiel 152 :N,N'-Bis-(dodecanoyl)-N,N'-bis-(1-hydroxycarbonyläthyl)-trimethyldiamin

Zu einer eiskühlten und gut gerührten Mischung von 21,8 g (0.1 Mol) N,N'-Bis-(1-hydroxycarbonyläthyl)-trimethyldiamin (siehe Beispiel 149), 250 ml eines 1 N wäßrigen NaOH-Lsg., 200 ml Benzol und 100 ml Aether tropfte man bei $\sim 0^\circ$ 48,2 g (0.22 Mol) Dodecansäurechlorid. Nach Rühren über Nacht wurde angesäuert, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 41,2 g (72,5%), Schmp. $36-38^\circ$.

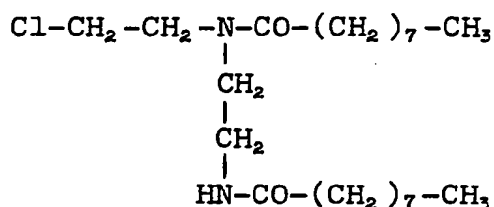
Analyse: $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$ (568,7)

Ber. N 4.9

Gef. N 4.5

Beispiele 153 - 154 : Tabelle 14

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte analog Beispiel 14 durch Umsetzen von 0.05 Mol des entsprechenden Amins mit 17,7-g (0.1 Mol) Nonansäurechlorid in Chloroform als Lösungsmittel.

Beispiel 155 :N-2-Chloräthyl-N,N'-bis-(nonanoyl)-äthylendiamin)

9,8 g (0.05 Mol) N-β-Chloräthyl-äthylendiamin · 2 HCl wurden in 200 ml Eiswasser gelöst. Unter Kühlen mit Eis tropfte man bei ca. 0° gleichzeitig 17,7 g (0.11 Mol) Nonansäurechlorid und 2 N wäßrige NaOH-Lsg. so zu, daß die Lösung etwa neutral blieb. Ueber Nacht wurde bei Zimmertemperatur nachgerührt und das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert. Es wurden, nach Waschen mit Wasser und Abziehen des Lösungsmittels, 14,6 g rohes Diamid erhalten.

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (403,06)

Ber. Cl 8,8 N 6,9

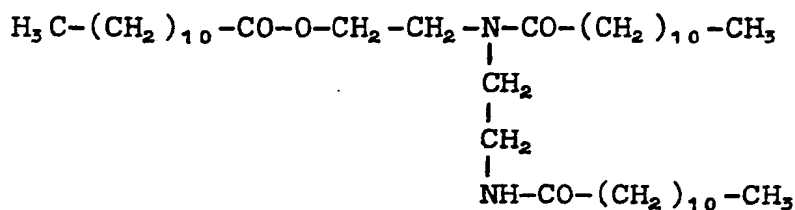
Gef. Cl 8,5 N 7,1

Le A 16 307

- 96 -

609843/1193

97

Beispiel 156 :N,N'-Bis-(dodecanoyl)-N-(β-dodecanoyloxyäthyl)-
äthylendiamin

10,4 g (0.1 Mol) N-(β-Hydroxyäthyl)-äthylendiamin wurden in 200 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 30,3 g (0.3 Mol) Triäthylamin wurden unter Eiskühlung 46 g (0.3 Mol) Dodecansäurechlorid zugetropft. Nachdem man noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur nachgerührt hatte, erwärmte man 2 Stdn. auf ca. 50°, kühlte ab und goß in Wasser. Das Reaktionsprodukte wurde mit Chloroform extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Einengen zur Trockne wurde aus Ligroin und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 44,1 g (68 %); Schmp. 62-64°.

Analyse: $\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_4$ (651,0)

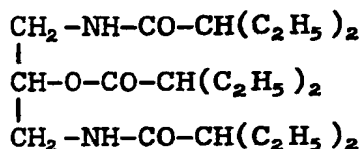
Ber. C	73.8	H	12.1	N	4.3	O	9.8
Gef. C	73.6	H	12.6	N	4.1	O	9.5

Le A 16 307

- 97 -

609843/1193

98

Beispiel 157 :Diäthylelessigsäure- $\overline{N,N'}$ -bis-(1,3-diäthylacetylamino)-
2-propylester]

Zu 4,5 g (0.05 Mol) 1,3-Diamino-2-hydroxypropan in 100 ml abs. Chloroform und 16,7 g (0.165 Mol) Triäthylamin wurden unter Eiskühlung 22,2 g (0.165 Mol) Diäthylelessigsäurechlorid getropft. Man rührte noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur und dann noch 2 Stdn. bei ca. 40°. Nach Abkühlen wusch man nacheinander mit Wasser, 1 N wäßriger NaOH und Wasser. Nach Abziehen des Chloroforms wurde zweimal aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute : 12,6 g (66 %), Schmp. 114-115°.

Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ (384,6)

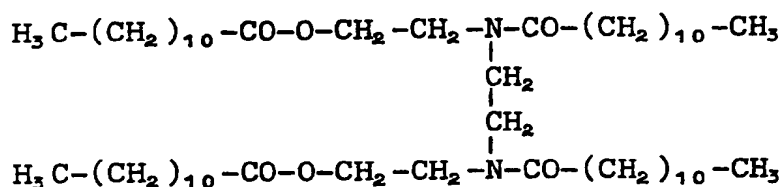
Ber. C 65,6 H 10,5 N 7,3

Gef. C 65,6 H 10,7 N 7,0

Le A 16 307

- 98 -

609843/1193

Beispiel 158 :N,N'-Bis-(β -dodecanoyloxyäthyl)-N,N'-bis-
(dodecanoyl)-äthylendiamin

7,4 g (0.05 Mol) N,N'-Di-(β -hydroxyäthyl)-äthylendiamin wurden in 200 ml Eiswasser gelöst. Nach Zugabe von 300 ml Chloroform gab man 20 g (0.25 Mol) Aetznatron zu. Bei ca. 0° tropfte man 44 g (0.2 Mol) Dodecansäurechlorid unter gutem Rühren zu. Bei Eisbadtemperatur wurde noch 3 Stdn. nachgerührt, und nach Rühren über Nacht trennte man die organische Phase ab, wusch sie mit Wasser und zog das Chloroform i.V. ab. Der Rückstand wurde aus Aethanol und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 43,8 g (6,2 %); Schmp. 69-71°.

Analyse: $\text{C}_{54}\text{H}_{104}\text{N}_2\text{O}_6$ (877,4)

Ber. C 74.0 H 12.0 N 3.2

Gef. C 74.3 H 12.1 N 3.0

100

Beispiele 159 - 163 :

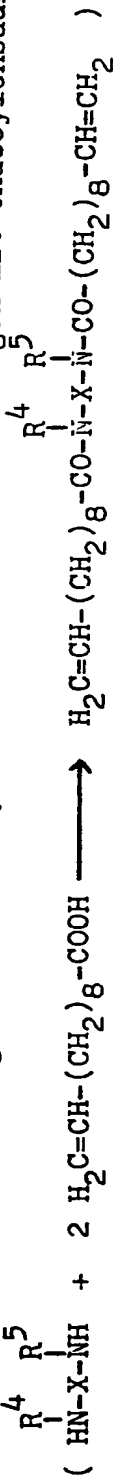
Die Synthese dieser Beispiele erfolgte analog Beispiel 12 durch Umsetzen von 18,4 g (0.1 Mol) Undecylensäure mit 0.05 Mol der angegebenen Diamino-Verbindung über das gemischte Anhydrid in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel.

Le A 16 307

- 100 -

609843/1193

Table 15: Umsetzungen von heterocyclischen Diamino-Verbindungen mit Undecylensäure

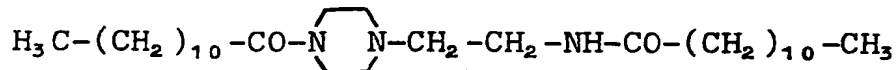


Beispiel	Diamino-Verbindung (R ⁴ -NH-X-NH-R ⁵)	Ausbeute	Schmp. (umkrist.aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
159		17,8g (41,4%)	72-74° Ligroin	C ₂₈ H ₅₁ N ₃ O ₂ (461,7)	Ber. C 72,8 H 11,2 N 9,1 Gef. C 73,0 H 11,5 N 9,0
160		11 g (50,9 %)	53° (Petroläther)	C ₂₇ H ₄₈ N ₂ O ₂ (432,6)	Ber. C 75,0 H 11,1 N 6,5 0 7,4 Gef. C 75,2 H 11,0 N 6,3 0 7,5
161		11,3 g (50,6 %)	41-42° (Petroläther)	C ₂₈ H ₅₀ N ₂ O ₂ (446,7)	Ber. N 6,3 0 7,2 Gef. N 6,3 0 7,3
162		9,5 g (41,3%)	Oil n _D ²⁰ 1.4893	C ₂₉ H ₅₂ N ₂ O ₂ (460,7)	Ber. C 75,6 H 11,3 N 6,15 0 6,95 Gef. C 75,8 H 11,3 N 5,6 0 6,5
163		11,3 g (49,3%)	Oil n _D ²⁰ 1.4862	C ₂₉ H ₅₂ N ₂ O ₂ (460,7)	Ber. C 75,6 H 11,5 N 6,15 0 6,95 Gef. C 75,7 H 10,7 N 6,0 0 6,8

2515146

609843/1193

101

Beispiel 164 :N-Dodecanoyl-N'-(β-decanoylaminoäthyl)-piperazin

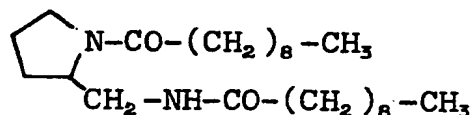
6,5 g (0.05 Mol) N-(β-Aminoäthyl)-piperazin und 10,1 g (0.1 Mol) Triäthylamin wurden in 100 ml abs. Chloroform gelöst. 21,8 g (0.1 Mol) Laurinsäurechlorid tropfte man, in 50 ml abs. CHCl_3 gelöst, zu, rührte 3 Stdn. bei Zimmertemperatur und 2 Stdn. bei 50°. Danach schüttelte man mit Wasser aus, zog das Chloroform ab und kristallisierte den Rückstand aus Alkohol um.

Ausbeute: 17,7 g (72%), Schmp. 87-88°

Analyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_2$ (493,7)

Ber. C 73.0 H 12.0 N 8.5 O 6.5

Gef. C 73.1 H 11.8 N 8.4 O 6.7

Beispiel 165 :N,N'-Bis-(decanoyl)-2-aminomethyl-pyrrolidin

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 164. Es wurden 5 g (0.1 Mol) 2-Aminomethylpyrrolidin mit 19,0 g (0.1 Mol) Caprinsäurechlorid umgesetzt.

Ausbeute: 11,5 g (56,5%), Schmp. 55-56° (aus Ligroin).

Analyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ (408,5)

Ber. C 75.6 H 11.8 N 6.8 O 7.8

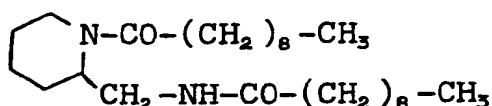
Gef. C 75.8 H 12.0 N 6.6 O 7.9

Le A 16 307

- 102 -

609843/1193

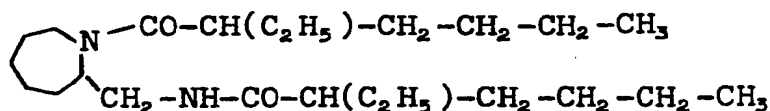
103

Beispiel 166 :N,N'-Bis-(decanoyl)-2-aminomethyl-piperidin

Diese Verbindung wurde analog Beispiel 164 unter Verwendung von 5,7 g (0.05 Mol) 2-Aminomethyl-piperidin und 19,0 g (0.1 Mol) Decansäurechlorid hergestellt.

Ausbeute: 9,2 g (43,6%), Schmp. 45-47° (aus wenig Petroläther).

Analyse: $C_{26}H_{50}N_2O_2$ (422,6)
 Ber. N 6.6 O 7.6
 Gef. N 6.3 O 7.1

Beispiel 167 :N,N'-Bis-(2-äthyl-hexanoyl)-2-aminomethyl-hexamethylenimin

Wurde analog Beispiel 164 aus 6,4 g (0.05 Mol) 2-Aminomethyl-cyclohexanimin und 16,2 g (0.1 Mol) Aethyl-propyl-essigsäurechlorid hergestellt. Nach Chromatographieren über Aluminiumoxid (neutral) und Eluieren mit Petroläther wurde ein Öl erhalten.

Ausbeute: 9,3 g (52,8%), n_D^{20} 1.4840.

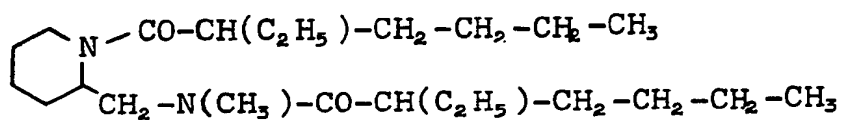
Analyse: $C_{23}H_{44}N_2O_2$ (380,6)
 Ber. C 72.7 H 11.6 N 7.3
 Gef. C 72.4 H 11.6 N 7.3

Le A 16 307

- 103 -

609843/1193

104

Beispiel 168 :N,N'-Bis-(2-äthyl-hexanoyl)-2-methylaminomethyl-piperidin

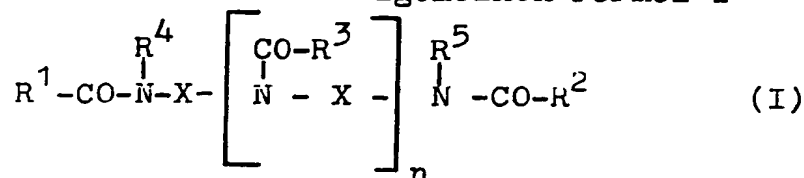
Wurde analog Beispiel 164, ausgehend von 3,4 g (0.026 Mol) 2-Methylaminomethyl-piperidin, 5,3 g (0.052 Mol) Triäthylamin und 8,4 g (0.052 Mol) 2-Aethylpentansäurechlorid in Chloroform hergestellt. Öl (nach Chromatographieren über Al_2O_3 , neutral, und Eluieren mit Petroläther.
 Ausbeute: 4,5 g (53 %), n_D^{21} 1.4810

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ (380,6)
 Ber. C 72.7 H 11.6 N 7.3
 Gef. C 72.6 H 11.8 N 7.6

105

Patentansprüche

1. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffrest stehen, wobei gegebenenfalls die Kohlenstoffkette durch zweibindige Heteroelemente oder Gruppierungen wie Sauerstoff, Schwefel, Sulfin, Sulfon, Carbonyl, Phenylen unterbrochen ist und gegebenenfalls durch Substituenten wie Halogen, Alkoxy, Acyloxy, Aryl, Aryloxy, Arylmercapto, Aroyl, Alkylmercapto, Alkylsulfin und Alkylsulfon, Acylamino, Aroylamino, Cyano, Alkoxycarbonyl, Aroxycarbonyl oder Aminocarbonyl substituiert ist, wobei der Aminocarbonylrest wiederum gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl substituiert ist,

R^4 und R^5

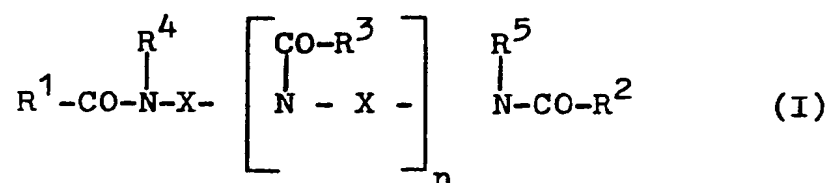
gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, gegebenenfalls substituier-tes Aryl oder für einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffrest stehen, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls durch Heteroatome oder Gruppierungen wie Sauerstoff, Schwefel,

106

- Sulfon, Sulfin, Carbonyl, Phenylen unterbrochen ist und gegebenenfalls durch Substituenten wie Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Acyloxy, Acylamino, Aryl, Aryloxy, Aroyl, Alkylthio, Alkylsulfon und Alkylsulfin, Cyano, Alkoxycarbonyl, Aroxycarbonyl oder Aminocarbonyl substituiert ist, wobei der Aminocarbonylrest wiederum gegebenenfalls durch Alkyl oder Arylreste substituiert ist, oder in welcher
- R^4 und R^5 für den Fall, daß $n = 0$ bedeutet, gemeinsam für eine Alkylenkette stehen, die mit den beiden Stickstoffatomen einen heterocyclischen Ring bildet, oder in welcher
- R^4 und R^5 für einen Alkylenrest stehen, der mit dem benachbarten X einen Stickstoff enthaltenden Ring bildet,
- X für eine geradkettige, verzweigte, cyclische, gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffkette steht, wobei diese Kette gegebenenfalls durch Heteroatome oder Gruppierungen wie Sauerstoff, Schwefel, Sulfin, Sulfon, Arylaza, Alkylaza, Carbonyl oder Phenylen unterbrochen ist und gegebenenfalls durch Substituenten wie Halogen, Alkoxy, Aroxy, Hydroxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Acylamino, Aroxycarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfin, Alkylsulfon, Arylthio, Aryl oder Aminocarbonyl substituiert ist, wobei der Aminocarbonylrest wiederum gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl substituiert ist, und
- n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 steht, wobei alle unter R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X definierten Arylreste 6 oder 10 C-Atome enthalten und gegebenenfalls substituiert sind.

107

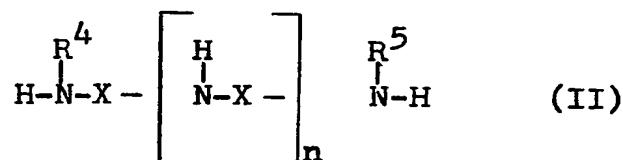
2. Verfahren zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel I



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man Amine der allgemeinen Formel II



in welcher

R^4 , R^5 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III



in welcher

B für die Substituenten R^1 , R^2 und R^3 steht, welche die oben angegebene Bedeutung haben und

A für Hydroxy oder einen die Säuregruppe aktivierenden Rest wie Halogen, Azid, Cyan, Alkoxy, Alkylthio, Acyloxy, Cyanmethyloxy, Aryloxy, Arylthio, Aroyloxy, Succinimido-N-oxy, Phthalimido-N-oxy, steht, wobei die Arylgruppen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können,

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern oder wasserentziehenden Mitteln und inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen -20 und 250°C umgesetzt.

Le A 16 307

- 107 -

609843/1193

3. Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Carbonsäureamid gemäß Anspruch 1
4. Verfahren zur Herstellung von hypolipidämischen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Carbonsäureamide gemäß Anspruch 1 mit inerten nicht-toxischen pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.